

P19428.P03

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant :J.-P. ROCHER et al.

Serial No. :Not Yet Assigned

PCT Branch

Filed :Concurrently Herewith

PCT/JP98/04973

For :NOVEL ALKYLAMINO DERIVATIVES

CLAIM OF PRIORITY

Commissioner of Patents and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicant hereby claims the right of priority granted pursuant to 35 U.S.C. 119 based upon Japanese Application No. 9-302607, filed November 5, 1997. The International Bureau already should have sent a certified copy of the Japanese application to the United States designated office. If the certified copy has not arrived, please contact the undersigned.

Respectfully submitted,
J.-P. ROCHER et al.

Leslie Papernon Reg 16
Bruce H. Bernstein 33,329
Reg. No. 29,027

May 4, 2000
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1941 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

09/530580 4
PCT/JP98/04973

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

EW
04.11.98

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1997年11月 5日

REC'D 29 DEC 1998

出 願 番 号
Application Number:

平成 9年特許願第302607号

WIPO

PCT

出 願 人
Applicant(s):

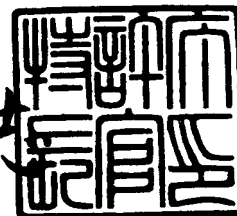
三菱化学株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1998年12月11日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

山 佐 建 志



出証番号 出証特平10-3098318

【書類名】 特許願

【整理番号】 97249M

【提出日】 平成 9年11月 5日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明の名称】 新規アルキルアミノ誘導体

【請求項の数】 10

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

 【氏名】 ロシェ ジャンーフィリップ

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

 【氏名】 山邊 晴子

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

 【氏名】 茶木 晴幸

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

 【氏名】 斎藤 健一

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

 【氏名】 阿部 倫一

【特許出願人】

 【識別番号】 000005968

 【氏名又は名称】 三菱化学株式会社

 【代表者】 三浦 昭

【代理人】

 【識別番号】 100096219

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9400901

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規アルキルアミノ誘導體

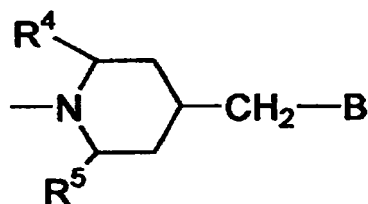
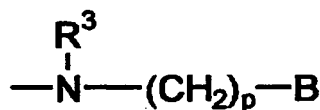
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記式： $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$

〔式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；

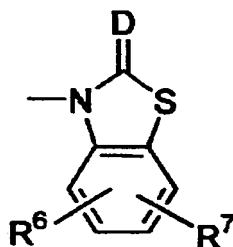
Zは下記のいずれかの基：

【化1】



〔式中、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；pは3～8の整数を示し； R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、又は R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に5～7員の複素環を示し；Bは下記の式：

【化2】



（式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示し；Dは硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基（式中、

R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す)を示す)で表される基を示す]を示し;

Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す場合には、Qは $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基(式中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは $-OR^9$ で示される基(R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す)を示す)を示し、Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合を示す]

で表わされる化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【請求項2】 R^1 及び R^2 が共に水素原子であり、 R^3 がアルキル基であり、pが4であり、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基であり、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であり、Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、又は置換若しくは無置換のフェニル基(該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる1個又は2個以上の置換基である)である場合には、Qは $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C$

(Y)(A)- で表される基（式中、Yは水素原子であり、Aは $-OR^9$ で示される基（ R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である）であり、Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基である場合には、Qは単結合である請求項1に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【請求項3】 R^3 がアルキル基であり、 R^4 及び R^5 が共に水素原子であり、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、Xはアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基（該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる1個又は2個以上の置換基である）であり、かつQが $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基（式中、Yは水素原子であり、Aは $-OR^9$ で示される基（ R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である）である）である請求項2に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【請求項4】 Xが置換又は無置換のフェニル基である請求項3に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【請求項5】 Xがp-フルオロフェニル基である請求項4に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【請求項6】 R^6 が水素原子であり、 R^7 が塩素原子であり、Dが NR^8 で表される基（式中、 R^8 は水素原子又はアルキル基である）である請求項2ないし5のいずれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【請求項7】 Qが $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求項2ないし6のいずれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

【請求項8】 請求項1ないし8のいずれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

【請求項9】 シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に用いる請求項8に記載の医薬。

【請求項10】 請求項1ないし8のいずれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質からなるシグマリガンド。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、シグマレセプター／結合部位に対してリガンドとして作用する新規化合物、及び該化合物を有効成分として含む医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

近年確認された脳のシグマレセプター／結合部位は、現在利用可能なドーパミンD2受容体拮抗作用を有する抗精神病薬の副作用を解消した抗精神病薬を開発するための重要なターゲットである (J.M. Walker, W.D. Bowen, F.O. Walker, R.R. Matsumoto, B. de Costa and K.C. Rice, Pharmacological Reviews, 42, pp.355-402, 1990; G. Debonnel, J. Psychiatr. Neurosci., 18, 4, pp.157-172, 1993; G. Debonnel and C. de Montigny, Life Sciences, 58, 9, pp.721-734, 1996)。また、シグマリガンド (本明細書において「シグマレセプターリガンド」という場合がある) とそのレセプターがシナプトソーム内のカルシウムレベルを制御することでシグナル伝達系を調節することを示唆するデータが報告されている (P.J. Brent, H. Saunders and P.R. Dunkley, Neurosci. Lett., 211, pp.138-142, 1996)。

【0003】

ここで用いられている“レセプター”という用語は膜結合型レセプター及び他の結合部位を意味するが、少なくとも二種のシグマレセプター・サブタイプ、即ちシグマ1及びシグマ2の存在が確認されており、シグマ結合部位の分類法が提案されている (R. Quirion, W.D. Bowen, Y. Itzhak, J.L. Junien, J.M. Musacchio, R.B. Rothman, T.P. Su, W. Tam and D.P. Taylor, TiPS, 13, pp85-86,

1992)。シグマ1結合部位の特徴は、ハロペリドール、ジエートリルグアニジン (DTG) 及び (+) ペンタゾシンのような (+) ベンゾモルファンに対して親和性が高いことにあり、一方、シグマ2結合部位の特徴は、ハロペリドール及びDTG に対する親和性は高いが、 (+) ベンゾモルファンに対する親和性が低いことにある。

【0004】

シグマ1リガンドは胃腸管に対する作用を有しており、さらに、シグマ1部位はシグマリガンドによるムスカリン様アセチルコリンレセプター・ホスホイノシチド応答に対する抑制を媒介しているらしい。シグマ1結合部位は、脳内に存在するだけではなく脾臓細胞上にも存在しており (Y. Lin, B.B. Whitlock, J.A. Pultz and S.A. Wolfe Jr, J. Neuroimmunol., 58, pp.143-154, 1995)、そのようなシグマリガンドが免疫系を抑制してしまうことがある (H.H. Garza, S. Mayo, W.D. Bowen, B.R. DeCosta and D.J.J. Carr, J. of Immunology, 151, 9, pp.4672-4680, 1993)。

【0005】

シグマ2結合部位は、肝臓内 (A.E. Bruce, S.B. Hellewell and W.D. Bowen, Soc. Neurosci. Abstr., 16, 370, 1990; A.S. Basile, I.A. Paul and B. DeCosta, Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharm. Sect., 227, pp.95-98, 1992; C. Torrence-Campbell and W.D. Bowen, Eur. J. Pharmacol., 304, pp.201-210, 1996)、腎臓内 (W.D. Bowen, G. Feinstein and J.S. Orringer, Soc. Neurosci. Abstr., 18, 456, abstract 195.8, 1992)、及び心臓内 (M. Dumont and S. Lemaire, Eur. J. Pharmacol., 209, pp.245-248, 1991) に多く存在している。

【0006】

脳内のシグマ2結合部位は、視床下部、小脳、及び髄橋、延髄 (pons medulla) に存在している。ラット脳内の海馬、前頭葉、及び後頭葉では、シグマ1結合部位よりも大量に存在する (D.J. McCann, A.D. Weissmann and T.P. Su, Soc. Neurosci. abstr. 18, 22, abstract 16.5, 1992)。モルモットの海馬シナプトソームには、 $[^3\text{H}]$ BIMU により選択的に標識されるシグマ2結合部位も存在している (D.W. Bonhaus, D.N. Loury, L.B. Jakeman, Z. To, A. DeSouza, R.M.

Eglen and E.H.F. Wong, J. Pharmacol. Exp. Ther., 267, 2, pp.961-970, 1993)。
 3)。シグマ2 結合部位と皮質及び辺縁系との関係は、精神病の治療に用いられる化合物の有用性に支持を与えている (D.C. Mash and C.P. Zabetian, Synapse, 12, pp.195-205, 1992)。

【0007】

シグマ2 結合部位は、運動作用、特にジストニアに関与すると考えられてきた (R.R. Matsumoto, M.K. Hemstreet, N.L. Lai, A. Thurkauf, B.R. DeCosta, K.C. Rice, S.B. Hellewell, W.D. Bowen and J.M. Walker, Pharmacol. Biochem. Behav., 36, pp.151-155, 1990)。しかしながら、錐体外路の機能障害の霊長類モデルにおいてはそのような作用を示す証拠はない (L.T. Meltzer, C.L. Christoffersen, K.A. Serpa, T.A. Pugsley, A. Razmpour and T.G. Heffner, Neuropharmacology, 31, 9, pp.961-967, 1992)。

【0008】

臨床上有効なドーパミン作動性抗精神薬であるハロペリドールはこれら二つのシグマサブタイプに対して高い親和性を示すが、中枢神経系に作用するハロペリドールの還元型代謝物は、ハロペリドールと比べるとドーパミンD2よりもシグマ2 レセプターに対して優れた親和性及び選択性を有している (J.C. Jaen, B.W. Caprathe, T.A. Pugsley, L.D. Wise and H. Akunne, J. Med. Chem., 36, pp.3929-3936, 1993)。事実、選択的な薬剤が利用できないためにシグマ2 結合部位の薬理学的意義、分布、及びその機能に対する解明はなされていない。一方、近年の研究によってシグマ2 部位が回腸の機能を調節する役割を果していることが示された (G.G. Kinney, E.W. Haris, R. Ray and T.J. Hudzik, Europ. J. Pharmacol., 294, pp.547-553, 1995)。これらのデータは選択性シグマ2 リガン드가過敏性腸症候群の治療に有用であることを示唆している。

【0009】

ヘテロアリールアルキルアミノ誘導体に関しては多くの文献があるが、2-イミノベンゾチアゾリン及びその類似化合物に関するデータはほとんどない。抗グルタミン酸作用を有する化合物としていくつかのポリフルオロアルコキシ2-イミノベンゾチアゾリン類が報告されている。(P. Jimonet P., F. Audiau, M. Ba

reau, F. Beaudoin, J.-C. Blanchard, G. Dutruc-Rosset, C. Gueremy, P. Laduron, J. Le Blevec, S. Mignani, C. Nemecek, J. Rataud and J.-M. Stutzmann, presented at XIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, Basel, Switzerland, 1992; P. Jimonet P., M. Barreau, J.-C. Blanchard, A. Boireau, A. Doble, P. Laduron, J. Lavayre, C. Malgouris, O. Piot, J. Pratt, J. Rataud, M. Reibaud, S. Mignani and J.-M. Stutzmann, Bioorg. and Med. Chem., 2, 8, pp.793-798, 1994).

【0010】

例えば、シュバルトらによりベンゾチアゾリン及びその誘導体の合成が報告されている (R. Schubart, H. Kropf and F. Wohrle in Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weil, Stuttgart-New-York: Thieme, Band E-8b, 865-1062, 1994)。ダミコらにより2-ベンゾチアゾリンの合成が報告されている (J. D'Amico and F.G. Bollinger, J. Heterocyclic Chem., 26, pp.655-660, 1989)。

【0011】

また、特願昭 58-180481号公報、国際公開 WO 87/02359, WO 87/02035 及び WO 87/02666, 並びに米国特許第4,215,119 号明細書にはベンズイミダゾールメチルピペリジン誘導体が記載されている。欧州特許公開第546,388 号にはクロマンのヘテロアリアルメチルピペリジン誘導体が開示されているがベンゾチアゾリン誘導体の例示はない。国際公開WO 93/22309 には4-インドメチル-1-[2'-フェニル-2'-オキシエチル]ピペリジン類がセロトニン5-HT₂ アンタゴニストとして開示されている。米国特許第5,500,433 号明細書にはピペリジノエタノンがドパミンおよびセロトニンアンタゴニストとして記載されている。しかしながら、上記化合物はシグマ結合部位に対して親和性を持つことは知られていない。

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、シグマ結合部位に対して優れた親和性を有する新規な化合物を提供することにある。また、本発明の別の課題は、上記の特徴を有する化合物

を有効成分として含み、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に有用な医薬を提供することにある。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、下記の式で表される化合物群がシグマ結合部位に対して高い親和性を有しており、シグマ1および／またはシグマ2に対する阻害定数 K_i が50 nM以下であること、並びに、これらの化合物が従来公知の化合物と比べて全く異なる選択的な結合プロファイルを有しており、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に有用であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

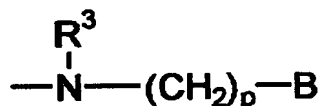
【0014】

すなわち本発明は、下記式(I) : $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$

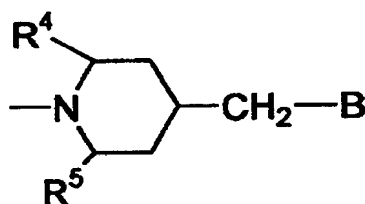
〔式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；

Zは下記のいずれかの基：

【化3】

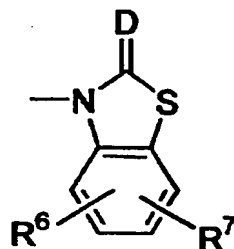


,



〔式中、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；pは3～8の整数を示し； R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、又は R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に5～7員の複素環を示し；Bは下記の式：

【化4】



(式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示し；Dは硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基（式中、 R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す）を示す）で表される基を示す]を示し；

Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す場合には、Qは $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基（式中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは $-OR^9$ で示される基（ R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す）を示す）を示し、Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合

を示す]

で表わされる化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を提供するものである。

【0015】

別の観点からは、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供され、その好ましい態様として、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患（例えば、中枢神経系疾患、胃腸疾患、又は心臓欠陥系疾患など）の治療及び／又は予防に用いる上記医薬が提供される。また、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質からなるシグマリガンドが本発明により提供される。

【0016】

さらに別の観点からは、上記の医薬、好ましくは医薬組成物の形態の上記医薬の製造のための上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用と、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

【0017】

【発明の実施の形態】

上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示す。これらのうち、 R^1 及び R^2 は共に水素原子であることが好ましい。

【0018】

本明細書において用いられる「アルキル基」という用語、又はアルキル基を構成要素として含む基について用いられる「アルキル」という用語には、例えば炭素原子数1ないし6個、好ましくは炭素原子数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基が包含される。より具体的には、アルキル基として、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル

基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、及びn-ヘキシル基等を用いることができる。

【0019】

本明細書において用いられる「シクロアルキル基」という用語、又はシクロアルキル基を構成要素として含む基について用いられる「シクロアルキル」という用語には、例えば、3ないし8員環、好ましくは3ないし6員環程度のシクロアルキル基（特に言及しない場合には単環性のシクロアルキル基）が包含される。これらのシクロアルキル基は環上に1個又は2個以上のアルキル基を有していてもよい。より具体的には、シクロアルキル基として、例えばシクロプロピル基、メチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メチルシクロヘキシル基、ジメチルシクロヘキシル基などを用いることができる。

【0020】

本明細書において用いられる「ヒドロキシアルキル基」という用語には、1個又は2個以上、好ましくは1個の水酸基を有するアルキル基が包含される。ヒドロキシアルキル基としては、好ましくは、炭素原子数2ないし6のヒドロキシアルキル基を用いることができ、より具体的には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、又は6-ヒドロキシヘキシル基等を用いることができる。

【0021】

本明細書において用いられる「アルケニル基」という用語には、例えば炭素原子数2ないし6、好ましくは炭素原子数3ないし6の直鎖又は分枝鎖のアルケニル基であって、1個又は2個以上、好ましくは1個の二重結合を含むアルケニル基が包含される。アルケニル基としては、例えば、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、又は2-ヘキセニル基等を用いることができる。アルケニル基に存在する二重結合はシス又はトランスのいずれの配置であってもよい。

【0022】

Zが表す上記の基において、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；pは3～8の整数を示す。また、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に5～7員の複素環を示す。これらのうち、 R^3 がアルキル基であり、pが3ないし6である化合物、並びに R^4 及び R^5 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基である化合物が好ましい。 R^3 としてはメチル基が好ましく、pは4であることが好ましく、 R^4 及び R^5 は共に水素原子であることが好ましい。

【0023】

Bが示す上記の基において、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。

【0024】

本明細書において「ハロゲン原子」又は「ハロゲン化」という場合には、ハロゲン原子としてフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。本明細書において用いられる「ハロゲン化アルキル基」という用語には、例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基などが包含され、好ましい例としてトリフルオロメチル基が含まれる。

【0025】

本明細書において用いられる「アルコキシ基」という用語、又はアルコキシ基を構成要素として含む基について用いられる「アルコキシ」という用語には、例えば炭素原子数1ないし6個、好ましくは炭素原子数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が包含される。より具体的には、アルコキシ基として、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソ

ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、又はn-ヘキシルオキシ基などを用いることができる。ハロゲン化アルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、モノクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基などを用いることができる。

【0026】

アルコキシカルボニル基としては、例えば上記のアルコキシ基により構成されるアルコキシカルボニル基を用いることができ、より具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基などを用いることができる。アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、n-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、n-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、n-ペンチルチオ基、及びn-ヘキシルチオ基等を挙げるることができる。

【0027】

置換アミノ基としては、例えば、モノアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基であるアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基若しくはアリアルカルボニルアミノ基などのアシルアミノ基、アラルキルアミノ基、又はアルキルスルホニルアミノ基などを挙げるることができる。より具体的には、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基などのアルキルアミノ基；アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、p-メトキシベンゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；ベンジルアミノ基、パラメトキシベンジルアミノ基などのアラルキルアミノ基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、n-ヘキシルスルホニルアミノ基などのアルキルスルホニルアミノ基を挙げるることができる。

【0028】

アルキルスルフィニル基としては、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、n-プロピルスルフィニル基、n-ブチルスルフィニル基、n-ペンチルスルフィニル基、又はn-ヘキシルスルフィニル基などを挙げるることができる。ア

ルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、又は*n*-ヘキシルスルホニル基などを挙げることができる。置換スルファモイル基としては、例えば1個又は2個のアルキル基で置換されたスルファモイル基を挙げることができる、より具体的には、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、又はジエチルアミノスルホニル基などを用いることができる。

【0029】

置換カルバモイル基としては、例えば1個又は2個のアルキル基で置換されたカルバモイル基を挙げることができる、より具体的には、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基などを用いることができる。アシル基としては、アルカノイル基（アルキルカルボニル基、ハロゲン化アルキルカルボニル基など）、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基などを挙げることができる。より具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、トリフルオロメチルカルボニル基、ペンタフルオロエチルカルボニル基、ベンゾイル基、*p*-メトキシベンゾイル基、3-ピリジルカルボニル基などを用いることができる。アルキニル基としては、炭素原子数2ないし6個、好ましくは炭素原子数3ないし6個の直鎖又は分枝鎖のアルキニル基、例えば2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、又は5-ヘキシニル基等を挙げることができる。

【0030】

これらのうち、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であることが好ましく、 R^6 が水素原子であることがより好ましい。 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、又はメトキシ基である化合物がさらに好ましく、特に好ましいのは R^6 が水素原子であり、 R^7 が塩素原子の化合物である。 R^6 及び R^7 の置換位置は特に限定されないが、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子以外の基である場合には、 R^7 はBで表されるベンゾチアゾリン-3-イル基の6位に置換していることが好ましい。

【0031】

上記の式のBで表される基において、Dは硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基を示し、 R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。

【0032】

シクロアルキル置換アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル基、メチルシクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、又はジメチルシクロヘキシルメチル基などを挙げることができる。アルコキシアルキル基としては、例えば2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2-エトキシエチル基、3-エトキシプロピル基、又は3-プロポキシプロピル基等を挙げることができる。

【0033】

アルコキシカルボニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換スルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換カルバモイル基、アシル基、及びアルキニル基としては、上記に例示したものを用いることができる。これらのうち、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であることが好ましく、 R^8 が水素原子、メチル基、エチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、アセチル基であることがより好ましい。

【0034】

上記式(I)において、Xはアルキル基で置換されていてもよい単環又は多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示し、かつQが $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})-$ 、又は $-\text{C}(\text{Y})(\text{A})-$ で表される基(式

中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは $-OR^9$ で示される基(R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す)を示す。あるいは、Xは1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示し、かつQは単結合を示す。Qが単結合以外の基である場合には、 $-CH(OH)-$ 又は $-CO-$ であることが好ましい。

【0035】

多環のシクロアルキル基としては、5ないし12員のポリシクロアルキル基、例えば、ノルボルニル基及びアダマンチル基等を挙げることができ、好ましくはアダマンチル基を用いることができる。シクロアルキル置換アルキル基としては上記に例示したものをを用いることができる。アリール基としては、1ないし3環系のアリール基を用いることができ、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基のほか、フェナントリル基、アントラセニル基などを用いることができる。

【0036】

ヘテロアリール基としては酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から選択される1ないし4個のヘテロ原子を環構成原子として含む5ないし10員の1ないし3環系の複素環基を用いることができる。例えば、フリル基(フラン環)、ベンゾフラニル基(ベンゾフラン環)、イソベンゾフラニル基(イソベンゾフラン環)、チエニル基(チオフェン環)、ベンゾチオフェニル基(ベンゾチオフェン環)、ピロリル基(ピロール環)、イミダゾリル基(イミダゾール環)、ピラゾリル基(ピラゾール環)、チアゾリル基(チアゾール環)、ベンゾチアゾリル基(ベンゾチアゾール環)、イソチアゾリル基(イソチアゾール環)、ベンゾイソチアゾリル基(ベンゾイソチアゾール環)、トリアゾリル基(トリアゾール環)、テトラゾリル基(テトラゾール環)、ピリジル基(ピリジン環)、ピラジニル基(ピラジン環)、ピリミジニル基(ピリミジン環)、ピリダジニル基(ピリダジン環)

)、イソドリル基(インドール環)、イソインドリル基(イソインドール環)、ベンゾイミダゾリル基(ベンゾイミダゾール環)、プリニル基(プリン環)、キノリル基(キノリン環)、イソキノリル基(イソキノリン環)、ジヒドロイソキノリル基(ジヒドロキノリン環)、フタラジニル基(フタラジン環)、ナフチリジニル基(ナフチリジン環)、キノキサリニル基(キノキサリン環)、シンノリル基(シンノリン環)、プテリジニル基(プテリジン環)、オキサゾリル基(オキサゾール環)、イソオキサゾリル基(イソオキサゾール環)、ベンゾオキサゾリル基(ベンゾオキサゾール環)、ベンゾイソオキサゾリル基(ベンゾイソオキサゾール環)、フラザニル基(フラザン環)等を用いることができる。

【0037】

本明細書において「アリール基」又は「ヘテロアリール基」という場合、特に言及しない場合には、アリール基又はヘテロアリール基がその環上に1個又は2個以上の置換基を有している場合を包含しており、そのような置換基には、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、又はアルキニル基などが含まれる。これらの置換基としては、好ましくは上記に説明したものをを用いることができる。

【0038】

Qが示す基-C(Y)(A)-において、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示す。Aは $-OR^9$ で示される基を示し、ここで R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す。

【0039】

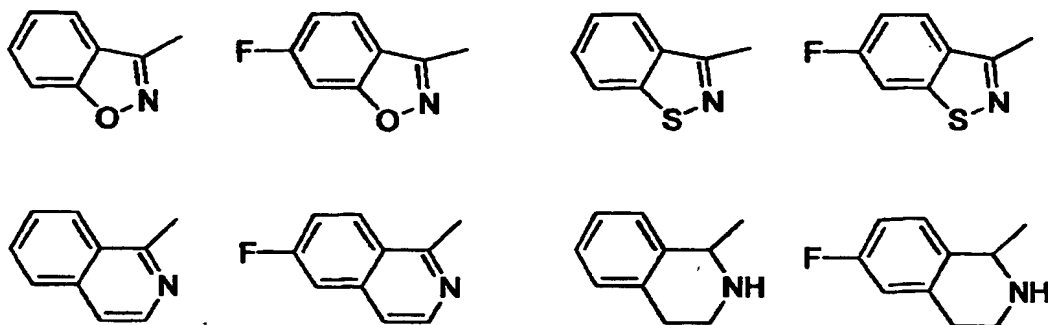
上記のY及びAにおいて、アルキニル基、多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基としては、上記に説明したものをを用いることができる。アリール置換アルキル基としては、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、又は2-ナフチルメチル基などを挙げることができる。ヘテロアリール置換アルキル基としては上記のヘテロアリール基が置換したアルキル基を用いることができる。より具体的には、例えば2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-チアゾリルメチル基、1-ピリジルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、1-キノリルメチル基、2-キノリルメチル基などを用いることができる。

【0040】

Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合を示す。8ないし10員の2環性ヘテロアリール基には、2環系の縮合ヘテロ芳香族基のほか、一方の環が飽和ないし部分的に還元されたヘテロアリール基を用いることができる。例えば、ベンゾフラニル基、インドリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、イソキノリニル基、キノリニル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基などを用いることができる。Xとして好ましい基の具体例を以下に示す。

【0041】

【化5】



【0042】

上記の式(I) に包含される化合物のうち、好ましい化合物群として、

(1) R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基であり、 R^3 がアルキル基であり、 p が4であり、 R^4 及び R^5 がともに水素原子であり、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であり； X がアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基（該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる1個又は2個以上の置換基である）である場合には、 Q が $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基（式中、 Y は水素原子であり、 A は $-OR^9$ で示される基（ R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である）であり、 X が1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基である場合には、 Q が単結合である化合物を挙げることができる。

【0043】

さらに好ましい化合物群として、

(2) R^3 がアルキル基であり、 R^4 及び R^5 が共に水素原子であり、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 X はアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基

(該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる1個又は2個以上の置換基である)であり、かつQが-CO-、-C(=NOH)-、又は-C(Y)(A)-で表される基(式中、Yは水素原子であり、Aは-OR⁹で示される基(R⁹は水素原子、アルキル基、又はアシル基である)である)である化合物を挙げることができる。

【0044】

特に好ましい化合物群として、(3) Xが置換又は無置換のフェニル基である上記(2)の化合物；(4) Xがp-フルオロフェニル基である上記(3)の化合物；(5) R⁶が水素原子であり、R⁷が塩素原子(好ましくはベンゾチアゾリン-3-イル基の6位に置換する塩素原子)であり、DがNR⁸で表される基(式中、R⁸は水素原子又はアルキル基である)である上記(3)又は(4)の化合物；(6) Qが-CO-又は-C(OH)-である上記(3)ないし(5)の化合物を挙げることができる。もっとも、本発明の化合物はこれらの好ましい化合物に限定されることはない。

【0045】

本発明の特に好ましい化合物の具体例を以下の表に示すが、本発明の化合物はこれらに限定されることはない。下記に示される化合物群において、R¹及びR²はともに水素原子である。表中、例えば、Xに関して「p-F-C₆H₄-」の標記はXがパラフルオロフェニル基であることを示し、R⁷に関して「6-Cl」の標記は、ベンゾチアゾリン-3-イル基の6位に塩素原子が置換していることを示し、その他の標記も同様である。表1はメチレン型の化合物を示し、表2はピペリジン型の化合物を示す。これらのほか、本明細書の実施例に具体的に開示された化合物も本発明の特に好ましい化合物である。

【0046】

【表1】

X	Q	R ³	p	D	R ⁶	R ⁷
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl

p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F

$\text{p-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-F
$\text{p-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-F
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-F
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-F
アダマンチル	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-F
アダマンチル	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-F
$\text{p-F-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{p-F-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{p-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{p-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
アダマンチル	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
アダマンチル	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NCH_3	H	6-F
$\text{p-F-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{p-F-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{p-Cl-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{p-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{p-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{p-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-}$	-CH(OH)-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃
アダマンチル	-CO-	$\text{CH}_3\text{-}$	4	=NH	H	6-CF ₃

アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃

【0047】

【表2】

X	Q	R ⁴	R ⁵	D	R ⁶	R ⁷
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
C ₆ H ₅ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-Cl

アダマンチル	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
アダマンチル	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-Cl
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
C ₆ H ₅ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
アダマンチル	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
アダマンチル	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-Cl
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-F
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-F
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-F
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-F
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-F
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-F
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-F
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-F
C ₆ H ₅ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-F
C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-F
アダマンチル	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-F
アダマンチル	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-F
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F

p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
C ₆ H ₅ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
アダマンチル	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
アダマンチル	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-F
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
C ₆ H ₅ -	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
アダマンチル	-CO-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
アダマンチル	-CH(OH)-	H-	H-	=NH	H	6-CF ₃
p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-CF ₃
p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H-	H-	=NCH ₃	H	6-CF ₃

C_6H_5-	$-CO-$	H-	H-	$=NCH_3$	H	$6-CF_3$
C_6H_5-	$-CH(OH)-$	H-	H-	$=NCH_3$	H	$6-CF_3$
アダマンチル	$-CO-$	H-	H-	$=NCH_3$	H	$6-CF_3$
アダマンチル	$-CH(OH)-$	H-	H-	$=NCH_3$	H	$6-CF_3$

【0048】

上記の式(I) で表される本発明の化合物は1又は2以上の不斉炭素を有する場合があり、光学異性体として存在することができる。ラセミ体及び純粋な形態の光学異性体、並びに任意の光学異性体の混合物のいずれも本発明の範囲に含まれる。ラセミ体は当業者に周知の方法により純粋な形態の光学異性体に分離することが可能である。また、2以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体又はそれらの任意の混合物も本発明の範囲に包含される。上記式(I) で表される本発明の化合物の酸付加塩、好ましくは薬理学的に許容され得る酸付加塩、水和物、及び任意の溶媒和物も本発明の範囲の包含される。

【0049】

本発明の化合物が形成し得る塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩等のアンモニウム塩等を挙げることができる。また本発明の化合物が形成し得る溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル等を挙げることができる。もっとも、塩又は溶媒和物の形態は上記に例示したものに限定されることはない。

【0050】

本発明の化合物はシグマ結合部位に対して高い親和性を有している（本明細書において、ある化合物について「シグマリガンド」であるという場合には、その化合物が上記の性質を有することを意味している）。従って、本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳類、好ましくはヒトにおいて、シグマリガンドの神経調節作用

により惹起ないし促進される各種疾患や症状の治療及び／又は予防のための医薬として有用である。そのような疾患としては、例えば、中枢神経系疾患、胃腸疾患、及び心臓血管系疾患を挙げることができる。

【0051】

中枢神経系疾患としては、例えば、不安、鬱病または情緒異常症、精神病、麻薬中毒または麻薬耽溺、疼痛、運動異常、脳血管障害、てんかん、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン症候群及び神経病理学的障害を挙げることができる。胃腸疾患としては、例えば、過敏性大腸症候群、過敏結腸、痙攣性結腸、粘膜性大腸炎、小腸結腸炎、憩室炎、及び赤痢を挙げることができる。また、心臓血管系疾患としては、例えば、高血圧症、不整脈、及び狭心症を挙げることができる。もっとも、本発明の医薬の適応対象はこれらの具体的疾患及び／又は症状に限定されることはなく、生体内シグマリガンドが関与する各種の疾患及び／又は症状の治療及び／又は予防に適用可能である。

【0052】

本発明の医薬の有効成分としては、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる1又は2以上の物質を用いることができる。本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができる。本発明の医薬としては、上記物質をそのまま患者に投与してもよいが、好ましくは、有効成分と薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物を含む医薬組成物の形態の製剤として投与すべきである。薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、点眼剤、点耳剤、吸入剤、又は坐剤などを挙げることができるが、製剤の形態はこれらに限定されることはない。

【0053】

経口投与に適する製剤には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。注射あるいは点滴用に適する製剤には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等のpH調節剤等の製剤用添加物を用いることができる。

【0054】

本発明の医薬の投与量は、適用すべき疾患の種類、予防又は治療の目的、患者の年齢、体重、症状などの条件に応じて適宜増減すべきであるが、一般的には、成人の一日あたりの投与量は、経口投与において約 0.05 ～500 mg程度である。一般的には、上記の投与量を一日あたり一回から数回に分けて投与することができるが、数日ごとに投与してもよい。

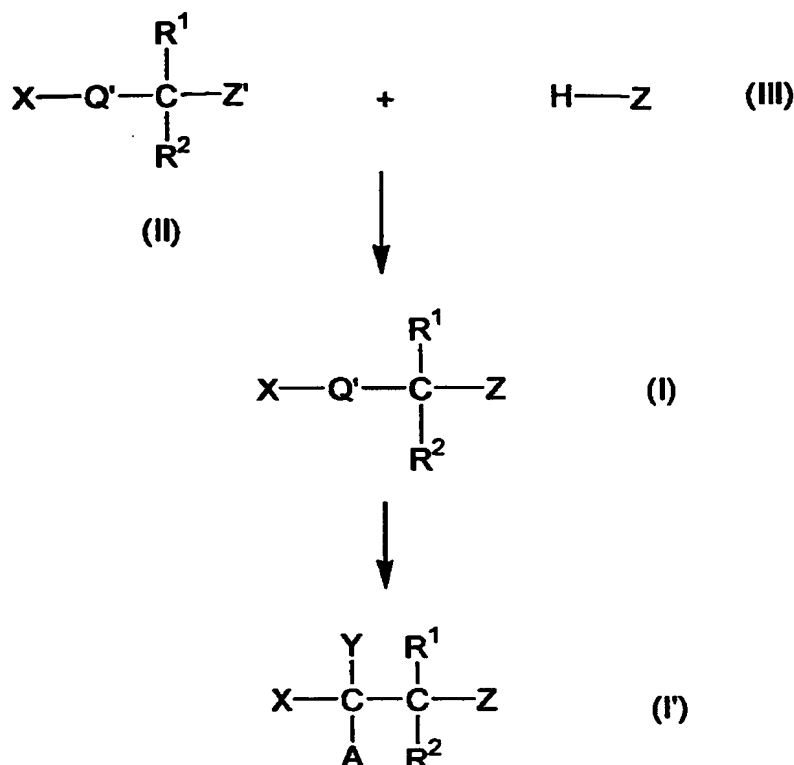
【0055】

式(I)で示される本発明の化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、下記の方法のいずれかの方法に従って製造することができる。また、本明細書の実施例には、本発明の化合物のうちの好ましい化合物について、より具体的に製造方法が示されている。当業者は、以下の一般的説明及び実施例の具体的説明を参照し、必要に応じて出発原料、反応条件、反応試薬などを適宜修飾ないし改変することにより、式(I)に包含される本発明の化合物をいずれも製造することができる。

【0056】

スキームA：

【化6】



【0057】

式 (II) の化合物 (式中、Z' は塩素原子、臭素原子、若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラート等を示し、Q' は単結合又は-CO-を示す) を H-Z (Z は上記と同義である) で示される求核性アミノ誘導体 (III) と反応させて、対応する化合物 (I) を得ることができる。通常、この反応はトリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、又は炭酸カリウムのような塩基の存在下にジメチルホルムアミド、エタノール、又はアセトニトリルのような極性溶媒中に行えばよい。

【0058】

Q' が -CO- の場合、このアミノケト誘導体 (I) を還元することにより、式 (I') において A が水酸基であり Y が水素原子であるヒドロキシ誘導体を得ることができる。一般的には、還元は水素化ホウ素ナトリウムを用い、エタノール、メタノール、又はテトラヒドロフランなどの有機溶媒中で室温下に行うことができる。このアミノケト誘導体 (I) を例えば Y-MgBr のような有機金属試薬と反応さ

せても、式(I')においてAが水酸基の化合物を製造することができる。

【0059】

アシルオキシ及びアルコキシ化合物は、遊離のヒドロキシ誘導体から出発して通常の方法により製造することができる。O-アルキル誘導体は、スルホニルエステル中間体の加溶媒分解により製造すればよい [Advanced Organic Chemistry, J. March. John Wiley & sons, New York, pp.264-317, 1985]。カンファースルホネートのようなキラルスルホニルエステル誘導体の加溶媒分解によりキラルエーテルを得ることもできる。Q' が-CO-の場合のケト誘導体(I) のオキシムは、Organic Functional Group Preparation Vol. III, S.R. Sandler and W. Karo, Academic Press, London, pp.430-481, 1989 に記載されているようなオキシム化法により製造することができる。

【0060】

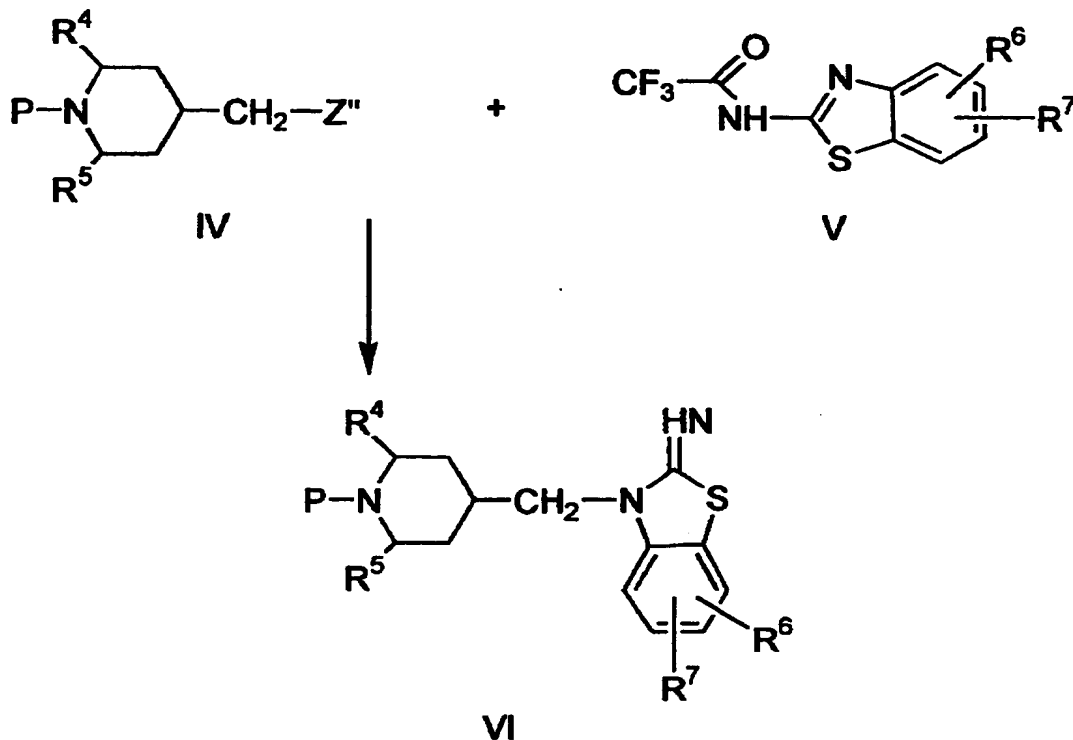
式(II)の化合物は市販のものを用いるか、あるいはメチル基(Qが単結合の場合)またはメチルケトン基(Qが-CO-の場合)を出発原料としてハロゲン化を行うかあるいはこれに準ずる方法によって得られる。ベンゾイソオキサゾリン誘導体及びベンゾイソチオオキサゾリン誘導体の合成においては、既知の文献 [H. Uno, M. Kurokawa, K. Natsuka, Y. Yamato and H. Nishimura, Chem. Pharm. Bull., 24(4), pp.632-643, 1976; H. Uno and M. Kurokawa, Chem. Pharm. Bull., 26(12), pp.3888-3891, 1978] に記載の方法がその一例として挙げられる。

【0061】

上記スキームAに記載の出発原料の化合物(III) の合成は、下記スキームに示す方法により製造することができる。これらのスキームにおいては目的の誘導体としてピペリジン環を有するものを記載したが、非環式の化合物も同様に製造できる。スキーム中に示した化合物の置換基Pは、Protective Groups in Organic Synthesis [T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1991] に記載されているようなアミノ基の保護基を示し、該保護基は容易に除去されて式(III) のピペリジン化合物を与える。

【0062】

【化7】



【0063】

トリフルオロアセトアミド前駆体(V)のN-アルキル化は、式(IV)の活性化された誘導体((IV)式中、Z''は塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラートなどを示す)を用いて行うことができる。N-アルキル化反応は、好ましくはジメチルホルムアルデヒド中で塩基としての水素化ナトリウムの存在下に50℃以上の温度で行うことができる。所望により、反応には1モル当量以下のヨウ化物塩(例えばNaI, KI)を触媒として添加することができる。また、この反応は、溶媒としてトルエンを用い、塩基として水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを用いて、触媒量のテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩または他の適当な塩の存在下に相間移動法で行ってもよい。誘導体(V)のN-アルキル化は、ミツノブ反応(O. Mitsunobu, Synthesis, pp.1-28, 1981)に従い、式(IV)のヒドロキシ誘導体((IV)式中、Z''=OH)を用いて直接行うことができる。

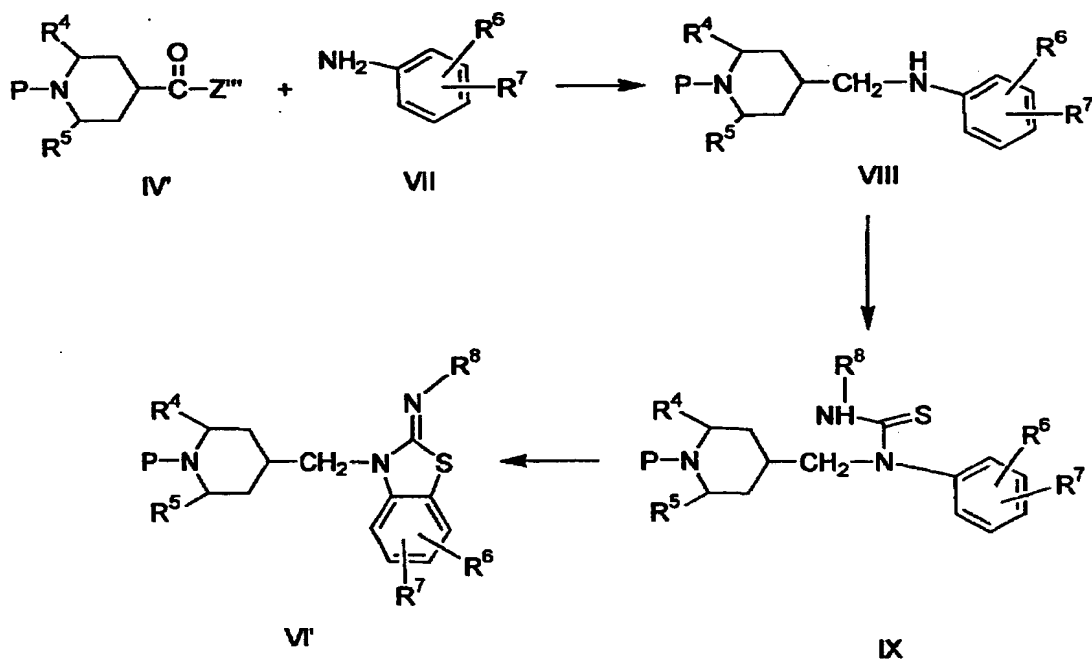
【0064】

トリフルオロアセトアミド(V)は、1当量の塩基の存在下で2-アミノベンゾチアゾール誘導体に無水トリフルオロ酢酸を反応させることにより製造できる。2-

アミノベンゾチアゾール類は市販のものを用いるか、あるいは R. Schubartらの方法により合成することができる [R. Schubart, H. Kropf and F. Wohrle in Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weil, Stuttgart-New-York: Thieme, Band E-8b, pp.865-1062, 1994]。誘導体(VI)のイミノ基は、既知の方法によりカルボキサミド誘導体、ウレア誘導体、又はカルバモイル誘導体に変換することができる。また、(VI)のカルボキサミド誘導体の還元により2-アルキルイミノベンゾチアゾリン誘導体を得ることができる。好ましい還元剤としては水素化ホウ素塩類やボラン試薬が挙げられる。スルホンアミド誘導体、スルホニルウレア誘導体あるいはスルファモイル誘導体も同様に(VI)から製造することができる。

【0065】

【化8】



【0066】

一般式(VI')で表わされるベンゾチアゾリン誘導体の他の合成法を上記スキームに示す。アニリン誘導体(VII)のアシル化は、式(IV')の化合物((IV')式中、Z'''は水酸基もしくは塩素原子のようなハロゲン原子、又はメシラート等を示

す)を用いて既知の方法に従って行うことができる。得られたアミド化合物の還元は、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用いて、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中で行うことができ、式(VIII)で示されるアミノ誘導体を得ることができる。式(IX)で示されるチオウレア誘導体は、アミノ誘導体(VIII)とイソチオシアン酸エステル類との反応によって合成することができる。

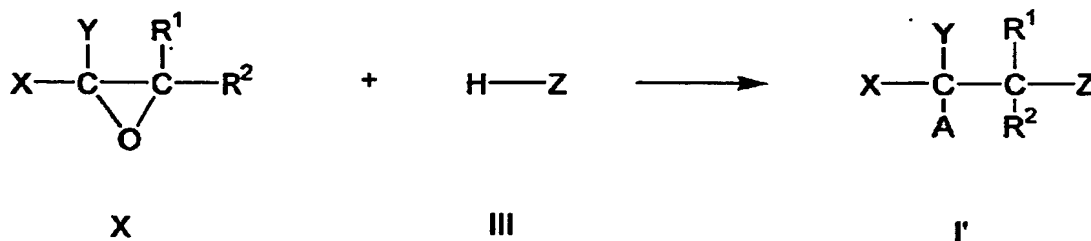
【0067】

チオウレア誘導体(IX)の酸化的環化によるベンゾチアゾリン誘導体(VI')の合成は、文献記載の方法 [R. Schubart, H. Kropf and F. Wohrle in Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weil, stuttgart-New-York: Thieme, Band E-8b, pp.865-1062, 1994] により行うことができる。ここで、 R^8 が水素原子の場合には、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸カリウムあるいはチオシアン酸アンモニウム等のチオシアン酸塩類と臭素を用いて中間体(VIII)をメタノールや酢酸等の溶媒中で反応させることにより、ベンゾチアゾリン誘導体(VI' 式中、 $R^8=H$)を得ることができる。

【0068】

スキームB:

【化9】



【0069】

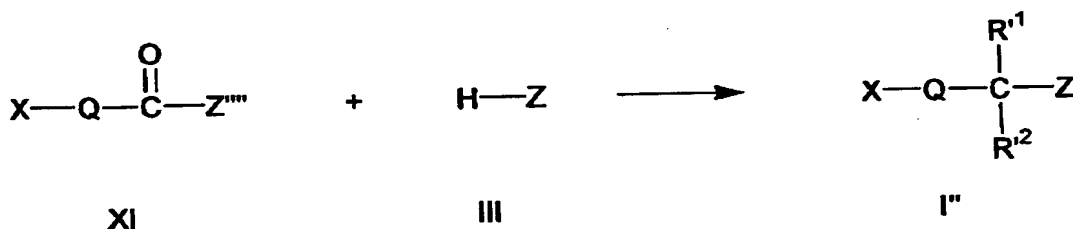
式(I')においてAが-OHである化合物の別の合成経路をスキームBに示す。エポキシ誘導体の加アミノ化分解は、通常、エタノールのような溶媒中で反応試薬を加熱することにより行われるが [N.S. Isaacs and R.E. Parker, J., pp.3497-3504, 1960]、触媒として金属塩を用いてもよい [M. Chini P. Crotti and F.

Macchia, Tetrahedron Letters, 31(32), pp.4661-4664, 1990]。エポキシ誘導体(X)は、アルケニル誘導体を酸化するか、ハロヒドリン化合物から脱ハロゲン化水素を行うか、あるいはカルボキシアリドとジメチルスルホニウムメチリドとを反応させることにより製造することができる [T. Kutsuma, I. Nagayama, T. Ozaki, T. Sakamoto, S. Akaboshi, Heterocycles, 8, pp.397-401, 1977]。なお、出発物質のエポキシ誘導体(X)として光学活性体を用いると、光学活性なアミノアルコール化合物(I')を得ることができる。

【0070】

スキームC:

【化10】



【0071】

式(I') (式中、 $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$)で示される化合物は、式(XI)の化合物 ((XI)式中、 Z''' は水酸基もしくは塩素原子のようなハロゲン原子、又はメシラートなどを示す) とアミノ誘導体(III)との縮合、続いて得られるアミド中間体の還元によっても得ることができる。縮合反応は、 Z''' の種類によりジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下 (Zが水酸基の場合) 又は非存在下に行なわれる。還元反応は、ボランジメチルスルフィド、アルミニウムヒドライド等の還元剤を用いて行うことができる。

【0072】

なお、上記の方法において出発原料として用いる化合物はラセミ体でも所望の光学活性型でもよく、それらに対応してラセミまたは光学活性化合物を製造することが可能である。また、所望の光学活性体を周知・慣用の方法に従って光学分

割により製造することも可能である。塩基性の式 (I) の化合物は、種々の無機及び有機酸との間で酸付加塩、好ましくは薬理学的に許容される塩を生成し得る。これらの塩は、式 (I) の塩基性化合物を適当な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、又は酢酸エチル中で鉱酸または有機酸で処理することにより容易に製造することができる。

【0073】

【実施例】

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

【0074】

実施例 1 : (R,S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) ピペリジン-1,4-ジカルボン酸、1-tert-ブチルエステル

水 86 ml 及び tert-ブチルアルコール 176 ml 中のイソニペコチン酸 (60 g, 464 mmol) 及び水酸化ナトリウム (37.6 g, 940 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (101.1 g, 464 mmol) を攪拌しつつ添加した。添加終了後、上記混合物に tert-ブチルアルコール (100 ml) を加えて室温で3時間攪拌し、得られた溶液を水 (200 ml) で希釈し、150 ml のペンタンで2回抽出した。水層を冷却下に 70 g の硫酸水素カリウムで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。標準的な後処理後に表記化合物 102.3 g (収率 96%) を白色粉末として得た。融点 144-146℃。

【0075】

b) tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

1,2-ジメトキシエタン 60 ml に溶解した実施例 1(a) で得られた化合物 (13.74 g, 60 mmol) 中に、冷却下 (-15℃) で N-メチルモルホリン (6.66 ml, 60 mmol) 及びクロロギ酸イソブチル (8.16 ml, 60 mmol) を連続して添加し、10分後に沈殿を濾去し、60 ml の 1,2-ジメトキシエタンで洗浄した。氷-塩浴中で冷却下、上記の濾液に水素化ホウ素ナトリウム (3.42 g, 90 mmol) の水溶液 30 ml を注意深く滴下した。添加終了後、混合物を45分間攪拌し、その後 800 ml の水を添

加し、目的のアルコール化合物を酢酸エチル 400 ml で抽出し、有機層を 0.05 Nの塩酸、水及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去して表記化合物 9.8 g (収率75%)を無色油状物として得た。室温で放置すると該油状物は白色固体を与えた。融点74-76 °C。

【0076】

c) tert-ブチル 4-(メタンスルホニルオキシメチル) ピペリジン-1- カルボキシレート

乾燥テトラヒドロフラン 350 ml 中に溶解した実施例1(b)で得られた化合物 (26.8 g, 125 mmol) 及びトリエチルアミン (19.1 ml, 137.5 mmol)の溶液に、氷冷下でメタンスルホニルクロライド (11.3ml, 137.5 mmol) を滴下した。20分間攪拌した後に水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した後、標準的な後処理を行い表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 72-74°C。

【0077】

d) 6-クロロ-2- トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

2-アミノ-6- クロロベンゾチアゾール (51.3 g, 278 mmol) 及びトリエチルアミン (44 ml, 306 mmol)を酢酸エチル(450 ml)とテトラヒドロフラン (350 ml)の混合溶媒に溶解し、氷冷下無水トリフルオロ酢酸 (43.2 ml, 306 mmol)を滴下し、滴下終了後、室温に戻し1時間攪拌した。その後、水 500 ml を添加し酢酸エチルで抽出し、有機層を水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(3:7)の混合溶媒で洗浄し表記化合物 69.6 g(収率 89%) を白色固体として得た。融点 232-234°C。

【0078】

e) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2- トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1- カルボキシレート

実施例1(d)で得られた化合物 (28.05 g, 100 mmol)をジメチルホルムアミド (300 ml) 中に溶解し、ジメチルホルムアミド 80 ml中に懸濁した水素化ナトリウム (オイル中60% 含有物, 4 g, 100 mmol)溶液中に添加した。反応混合物を窒素

雰囲気下に室温で20分間攪拌し、その後、ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解した実施例1(c)で得られたメタンスルホネート (29.3 g, 100 mmol) 溶液及びヨウ化ナトリウム (5g, 33 mmol) を添加し、反応液を85℃で28時間加熱攪拌した。冷却後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、標準的な後処理により褐色の固体を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(3:7)の混合溶媒で洗浄し表記化合物を収率63%で白色固体として得た。融点 197-199℃。Rf=0.45 (酢酸エチル/ヘキサン 2:8)。

【0079】

f) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例1(e)で得られた化合物 (27.4 g, 58 mmol) をメタノール (400 ml) に溶解し、10% 炭酸カリウムのメタノール-水(7:3)の混合溶液 200 ml を添加した。反応液を室温で1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 142-144℃。Rf=0.3 (酢酸エチル/ヘキサン 3:7)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.23(d,1H), 7.16(dd,1H), 6.74(d,1H), 4.1(m,2H), 3.8(d,2H), 2.65(m,2H), 2.1(m,1H), 1.64(m,2H), 1.45(s,9H), 1.25(m,2H)。

【0080】

g) 4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例1(f)で得られた化合物 (7.7 g, 19 mmol) を酢酸エチル 80 ml に溶解し、4N塩酸/酢酸エチル溶液 15 ml (60 mmol) を添加し反応液を還流下に4時間攪拌した。冷却後、得られた固体を濾過し酢酸エチルで洗浄して、表記化合物の塩酸塩を白色固体として得た。融点 296-298℃。この塩酸塩を0.5Nの水酸化ナトリウム水溶液で処理して塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後に溶媒を留去して、表記化合物 4.4 g (収率89%) を白色固体として得た。融点 115-117℃。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.27(d,1H), 7.17(dd,1H), 6.74(d,1H), 3.78(d,2H), 3.06(m,2H), 2.58(dt,2H), 2.05(m,1H), 1.64(m,3H), 1.26(dq,2H)。

【0081】

h) 3-[[1-[2-(1- アダマンチル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル] メチル]-6-クロロ-2- イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.6 g, 5.7 mmol)と 1-(ブロモアセチル) アダマンタン (1.54 g, 6 mmol) 及び炭酸カリウム (866 mg, 6.3 mmol) のアセトニトリル (80ml) 溶液を還流下で2時間攪拌した。冷却後に水を添加し、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後に、溶媒を留去し表記化合物を泡状粉末として得た (収率: 定量的)。Rf=0.55 (塩化メチレン/メタノール 9:1)。

【0082】

i) (R,S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2- イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1- イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例1(h)で得られた化合物 (2.9 g, 5.7 mmol)をエタノール (50 ml)とテトラヒドロフラン (30 ml)の混合溶媒に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g, 31.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で2回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 9:1, Rf =0.4)で精製して表記化合物のフリー体 2.1 g (収率80%)を白色固体として得た。融点 120-123℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.22(d,1 H), 7.17(dd,1H), 6.74(d,1 H), 3.78(d,2H), 3.47(s,2H), 3.17(dd,1H), 3.0(d,1H), 2.80(d,1H), 2.24(m,3H), 1.95-1.38(m,20H)

【0083】

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率69%)。融点>250 °C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.04(m,2H), 9.61(m,1H), 8.13(d,1H), 7.88-7.77(dd,1H), 7.57(dd,1H), 5.33(m,1H), 4.55-4.36(dd,2H), 3.60-2.90(m,8H), 2.25-1.48(m,20H)。

元素分析値 ($C_{25}H_{36}Cl_3N_3OS + H_2O$)

計算値: C, 54.49%; H, 6.95%; N, 7.63%; Cl, 19.30%; S, 5.82%

実測値: C, 54.64%; H, 6.95%; N, 7.58%; Cl, 19.45%; S, 5.63%

【0084】

実施例2: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

ヨウ化ナトリウム (200 mg, 1.3 mmol) の存在下、実施例1(g)で得られた化合物 (1.6 g, 5.7 mmol) と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (984 mg, 5.7 mmol) を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 9:1, $R_f = 0.40$) により精製して表記化合物のフリー体 2.1 g (収率80%) を泡状粉末として得た。

1H -NMR($CDCl_3$): 8.09-8.04(m, 2H), 7.21-7.06(m, 4H), 6.75(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.70(s, 2H), 2.98-2.93(m, 2H), 2.15-2.06(m, 2H), 2.06-1.96(m, 1H), 1.70-1.65(m, 2H), 1.56-1.45(m, 2H).

【0085】

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た。融点 240-245℃。

1H -NMR($DMSO-d_6$): 11.02(m, 2H), 10.06(m, 1H), 8.25-7.76(m, 4H), 7.60(m, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 5.30-4.90(m, 2H), 4.42(m, 2H), 3.35-3.01(m, 4H), 2.19(m, 2H), 1.80-1.65(m, 3H).

【0086】

実施例3: (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例2で得られた化合物のフリー体を用いて、実施例1(i)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 9:1, $R_f = 0.45$) により精製して表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率75%)。融点 186-188℃。

1H -NMR($CDCl_3$): 7.34-7.16(m, 4H), 7.04-6.98(m, 2H), 6.76(d, 1H), 4.70(dd, 1H), 3.82(d, 2H), 3.14(d, 1H), 2.80(d, 1H), 2.49-2.34(m, 3H), 1.99-1.96(dt, 2H)

), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 2H).

【0087】

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た（収率83%）。融点 225℃（分解）。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 10.95(m, 2H), 10.05(m, 1H), 8.13(d, 1 H), 7.76(m, 1H), 7.59-7.45(m, 3H), 7.17(m, 2H), 6.25(m, 1H), 5.18(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.60-2.90(m, 7H), 2.25-1.85(m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + \text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 49.37%; H, 5.3%; N, 8.22%; Cl, 20.8%; F, 3.72%; S, 6.27%

実測値 : C, 49.1%; H, 4.9%; N, 8.1%; Cl, 21.2%; F, 3.6%; S, 6.2%

【0088】

実施例4 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-ホルミルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

無水酢酸ギ酸 (acetic formic anhydride)は S. Krishnamurthy らの方法 (Tetrahedron Lett., 23(33), pp.3315-3318, 1982)に従い調製した。無水酢酸 (13.5 g, 130 mmol) 中に 0℃で 98%ギ酸 (7.5 g, 160 mmol)を滴下し、続いて 50-60℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、テトラヒドロフラン(60ml)を加え、続いて -30℃まで冷却して実施例1(f)で得られた化合物 (16.7 g, 44 mmol)のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml)を滴下した。反応液を -30℃にて30分間攪拌した後、酢酸エチルを加え室温に戻し、続いて水を加えて有機層を分配し、得られた有機層を水及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表記化合物 16.2 g(収率90%)を白色固体として得た。融点 168-170℃。Rf=0.4 (酢酸エチル／ヘキサン 4:6)。

【0089】

b) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例4(a)で得られた化合物 (12.5 g, 30.5 mmol)をテトラヒドロフラン (45

ml)に懸濁し、窒素雰囲気下0℃でボランジメチルスルフィド溶液 7.5 ml (75 mmol) をゆっくり添加した。添加終了後、反応液を室温に戻して 1.5時間攪拌し、その後氷冷下にテトラヒドロフラン (120 ml) とメタノール (12ml) の混合溶媒をゆっくり添加した。続いて、反応液を40℃で30分間攪拌し、その後氷冷下4 N塩酸/酢酸エチル溶液 9 ml を反応液に加えた。得られた固体を濾過してテトラヒドロフランで洗浄して表記化合物の塩酸塩 8.7 g (収率66%)を得た。融点 180-182℃。

【0090】

この化合物のフリー化は、実施例1(g)に記載の方法により行い表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 106-108℃。Rf=0.3 (酢酸エチル/塩化メチレン 2:8)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.31(d,1H), 7.16(dd,1H), 6.74(d,1H), 4.1(m,2H), 3.76(d,2H), 3.07(s,3H), 2.64(m,2H), 2.07(m,1H), 1.64(m,2H), 1.45(s,9H), 1.22(dq,2H)。

【0091】

c) 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン
実施例4(b)で得られた化合物を用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率92%)。融点 106-108℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.30(d,1H), 7.17(dd,1H), 6.75(d,1H), 3.75(d,2H), 3.06(m,5H), 2.54(dt,2H), 2.04(m,1H), 1.64(m,3H), 1.23(dq,2H)。

【0092】

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

ヨウ化ナトリウム (675 mg, 4.5 mmol) の存在下、実施例4(c)で得られた化合物 (5.5 g, 18.6 mmol) と2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (3.45 g, 20 mmol)を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1, Rf = 0.30) により精製して表記化合物のフリー体 4.0 g (収率50%)を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.07(m,2H), 7.30(d,1H), 7.17-6.71(m,3H), 6.75(d,1H), 3.

77(d, 2H), 3.69(s, 2H), 3.06(s, 3H), 2.94(m, 2H), 2.09(dt, 2H), 1.95(m, 1H), 1.61(m, 2H), 1.47(dq, 2H).

【0093】

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率66%)。融点 228-234℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 11.87(m, 1H), 10.16(m, 1H), 8.25(m, 2H), 8.06-7.82(m, 2H), 7.64(m, 1H), 7.42(m, 2H), 5.33(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.56(m, 2H), 3.60-3.05(m, 10H), 2.43-1.71(m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + 1.3\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 50.02 %; H, 5.26%; N, 7.95%; Cl, 20.13%; F, 3.59%; S, 6.07%

実測値: C, 49.73 %; H, 4.85%; N, 7.80%; Cl, 20.43%; F, 3.38%; S, 5.79%

【0094】

実施例5: (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例4で得られた化合物のフリー体を用いて、実施例1(i)に記載の方法により反応を行い、得られた固体をエタノールで洗浄して表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率79%)。融点 183-187℃。Rf=0.55 (塩化メチレン/メタノール 9:1)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.31(m, 3H), 7.18(dd, 1H), 7.04-6.98(m, 2H), 6.76(d, 1H), 4.66(dd, 1H), 3.80(d, 2H), 3.07(d+s, 4H), 2.80(d, 1H), 2.49-2.26(m, 3H), 2.01-1.94(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.43(m, 2H).

【0095】

上記フリー体をエタノール/酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率78%)。融点 218-232℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 11.7(m, 1H), 10.1(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90-7.43(m, 4H), 7.17(m, 2H), 6.25(m, 1H), 5.15(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.62-2.90(m, 10H), 2.18-1.78(m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + \text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 50.34%; H, 5.57%; N, 8.00%; Cl, 20.26%; F, 3.62%; S, 6.10%

実測値 : C, 49.94%; H, 5.22%; N, 7.82%; Cl, 20.23%; F, 3.46%; S, 6.03%

【0096】

実施例6 : (R,S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.69 g, 6.0 mmol) と2-ブロモ-3',4'-ジフルオロアセトフェノン (1.37 g, 6.0 mmol) を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 塩化メチレン/メタノール 19 : 1, $R_f = 0.40$) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率69%)。

【0097】

b) (R,S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例6(a)で得られた化合物を用いて、実施例1(i)に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率78%)。融点 146-148°C。 $R_f = 0.45$ (塩化メチレン/メタノール 9 : 1)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.23-7.02(m, 5H), 6.76(d, 1H), 4.64(dd, 1H), 3.82(d, 2H), 3.10(d, 1H), 2.80(d, 1H), 2.50-2.28(m, 3H), 2.0(m, 2H), 1.71(m, 2H), 1.46(m, 2H)。

【0098】

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を淡い黄色の固体として得た (収率83%)。融点 195-197°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.05(m, 2H), 10.1(m, 1H), 8.14(d, 1H), 7.89-7.28(m, 6H), 6.38(m, 1H), 5.17(m, 1H), 4.50(m, 2H), 3.66-2.96(m, 7H), 2.16-1.78(m, 4H)。

【0099】

実施例7 : (R,S)-1-(3-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.69 g, 6.0 mmol) と2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノン (1.37 g, 6.0 mmol) を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1, $R_f = 0.40$) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率 78%)。

【0100】

b) (R,S)-1-(3-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例7(a)で得られた化合物を用いて、実施例1(i)に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率80%)。融点 156-158°C。 $R_f = 0.4$ (塩化メチレン/メタノール 9:1)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.26-7.16(m, 3H), 6.94(m, 2H), 6.75(m, 2H), 4.67(dd, 1H), 3.80(m, 5H), 3.14(d, 1H), 2.80(d, 1H), 2.48-2.26(m, 3H), 1.97(m, 2H), 1.69(m, 2H), 1.45(m, 2H)。

【0101】

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を淡いオレンジ色の固体として得た (収率83%)。融点 186-188°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.0(m, 2H), 10.1(m, 1H), 8.15(d, 1H), 7.88-7.76(m, 2H), 7.30-6.84(m, 4H), 6.20(m, 1H), 5.10(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.80-2.95(m, 10H), 2.16-1.76(m, 4H)。

【0102】

実施例8 : (R,S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.69 g, 6.0 mmol) と2-ブromo-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン (1.6 g, 6.0 mmol)を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1, $R_f = 0.45$) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率56%)。

【0103】

b) (R,S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2塩酸塩

実施例8(a)で得られた化合物を用いて、実施例1(i)に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノール-ヘキサン(1:1)の混合溶媒で洗浄して表記化合物のフリー体を淡い黄色の固体として得た (収率78%)。融点 168-170°C。 $R_f = 0.50$ (塩化メチレン/メタノール 9:1)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.58(d, 2H), 7.48(d, 2H), 7.23(d, 1H), 7.17(dd, 1H), 6.76(d, 1H), 4.74(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.14(d, 1H), 2.80(d, 1H), 2.50(dd, 1H), 2.41-2.29(m, 2H), 2.03(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.47(m, 2H)。

【0104】

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率86%)。融点 202-204°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.0(m, 2H), 10.15(m, 1H), 8.14(d, 1H), 7.95-7.57(m, 7H), 6.42(m, 1H), 5.32(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.70-2.99(m, 7H), 2.20-1.86(m, 4H)。

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_3\text{OS} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 46.90%; H, 4.47%; N, 7.46%; Cl, 18.89%; F, 10.12%; S, 5.69%

実測値: C, 47.19%; H, 4.56%; N, 7.38%; Cl, 19.51%; F, 9.87%; S, 5.53%

【0105】

実施例9: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン・塩酸塩

a) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例1(f)で得られたイミノ化合物 (6.10g, 16 mmol) 及びトリエチルアミン

(2.36 ml, 16.5 mmol)を酢酸エチル (80 ml)とテトラヒドロフラン (20 ml)の混合溶媒に溶かし、0 °Cで無水酢酸 (1.56ml, 16.5 mmol)を滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、続いて水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、得られた固体を濾過後、ヘキサン-酢酸エチル(7:3)の混合溶媒で洗浄して表記化合物 6.0 g (収率88.5%)を白色粉末として得た。Rf=0.7 (塩化メチレン/酢酸エチル 8:2)。

【0106】

b) 4-(6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例9(a)で得られた化合物を用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率80%)。融点 183-185°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.61(d,1H), 7.39(dd,1H), 7.20(d,1H), 4.23(d,2H), 3.06(m,2H), 2.54(dt,2H), 2.33(s,3H), 2.1(m,1H), 1.59(m,3H), 1.37(dq,2H).

【0107】

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例9(b)で得られた化合物 (1.24g, 3.8 mmol)と2-ブromo-4'-フルオロアセトフェノン (825 mg, 3.8 mmol)を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/酢酸エチル 1:1, Rf=0.40)により精製して表記化合物のフリー体 (収率75%)を白色固体として得た。融点 168-170°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.05(m,2H), 7.61(d,1H), 7.39(dd,1H), 7.19-7.09(m,3H), 4.25(d,2H), 3.74(s,2H), 2.96(m,2H), 2.33(s,2H), 2.09(m,3H), 1.61(m,4H).

【0108】

上記フリー体を塩化メチレン-メタノール(9:1)の混合溶媒に溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率80%)。融点 234-242 °C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 10.10(m,1H), 8.28-8.00(m,3H), 7.90-7.75(m,1H), 7.56-7.38(m,3H), 5.03(m,1H), 5.02(s,2H), 4.50(m,2H), 3.60-3.05(m,4H), 2.29(s,3H)

), 2.10-1.80(m, 3H).

【0109】

実施例10: (R,S)-1-フェニル-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2塩酸塩

a) 3-[[1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-4-ピペリジニル] メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.69 g, 6.00 mmol) と2-ブロモアセトフェノン (1.20 g, 6.03 mmol) を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1) により精製して表記化合物 2.32 g (収率 96.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.00(m, 2H), 7.57(m, 1H), 7.45(m, 2H), 7.23-7.15(m, 2H), 6.76(d, 1H), 3.81(d, 2H), 3.78(s, 2H), 3.00(m, 2H), 2.17-1.96(m, 3H), 1.71-1.51(m, 4H).

【0110】

b) (R,S)-1-フェニル-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2塩酸塩

実施例10(a) で得られた化合物 2.32 g を用いて、実施例1(i)に記載の方法により還元を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 92:8) により精製して表記化合物のフリー体 1.08 g (収率46.3%) を粘稠オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.38-7.16(m, 7H), 6.78(d, 1H), 4.72(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.19(d, 1H), 2.85(d, 1H), 2.53-2.24(m, 3H), 2.03(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 95.5%の収率で白色結晶として得た。融点 188-198°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.00(m, 2H), 9.99(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.85-7.31(m, 7H), 6.24(m, 1H), 5.13(m, 1H), 4.36(m, 2H), 3.60-2.77(m, 7H), 2.20-1.71(m, 4H).

【0111】

実施例11: (R,S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチ

アゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2塩酸塩

a) 2-ブromo-3'-フルオロアセトフェノン

3-フルオロアセトフェノン (4.15 g, 30.0 mmol) の酢酸 (23 ml) 溶液に室温で臭素 (1.65 ml, 32.1 mmol) を滴下し、その後室温で 1.5 時間反応させた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル/ヘキサン 1:40) により精製して表記化合物 4.64 g (収率 71.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.79(dd, 1H), 7.70(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.30(m, 1H), 4.43(s, 2H).

【0112】

b) 3-[[1-[2-(3-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.69g, 6.00 mmol) と実施例11(a)で得られた 2-ブromo-3'-フルオロアセトフェノン (1.31 g, 6.03 mmol) を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1) により精製して表記化合物の 2.25 g (収率 89.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.80(m, 1H), 7.70(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.30-7.15(m, 3H), 6.76(d, 1H), 3.81(d, 2H), 3.73(s, 2H), 2.97(m, 2H), 2.17-1.96(m, 3H), 1.71-1.50(m, 4H).

【0113】

c) (R,S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル] エタノール・2塩酸塩

実施例11(b)で得られたケトン体 2.25 g を用いて、実施例1(i)に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 1.95 g (収率 86.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.30-7.00(m, 5H), 6.95(m, 1H), 6.78(d, 1H), 4.79(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.21(d, 1H), 2.92(d, 1H), 2.58-2.34(m, 3H), 2.08(m, 2H), 1.74(m, 2H).

H), 1.50(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 94.9%の収率で白色結晶として得た。融点 183-191℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.00(m, 2H), 10.00(m, 1H), 8.15(s, 1H), 7.87-7.12(m, 6H), 6.39(m, 1H), 5.20(m, 1H), 4.36(m, 2H), 3.60-2.77(m, 7H), 2.20-1.71(m, 4H).

【0114】

実施例12: (R,S)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 2-ブromo-4'-トリフルオロメトキシアセトフェノン

4-トリフルオロメトキシアセトフェノン (8.03 g, 39.3 mmol)を用いて実施例11(a)に記載の方法により表記化合物 8.13 g(収率73.1%)を白色結晶として得た。

【0115】

b) 3-[[1-[2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジン-1-イル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.41 g, 5.00 mmol)と実施例12(a)で得られた2-ブromo-4'-トリフルオロメトキシアセトフェノン (1.42 g, 5.02 mmol)を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して表記化合物 2.05 g(収率84.7%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 8.09(d, 2H), 7.29-7.13(m, 4H), 6.76(d, 1H), 3.81(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.96(m, 2H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.71-1.44(m, 4H).

【0116】

c) (R,S)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例12(b)で得られたケトン体 2.05 gを用いて、実施例1(i)に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 1.81 g(収率87.8%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.38(d,2H), 7.27-7.15(m,4H), 6.77(d,1H), 4.70(dd,1H), 3.83(d,2H), 3.16(d,1H), 2.83(d,1H), 2.53-2.24(m,3H), 2.02(m,2H), 1.74(m,2H), 1.59-1.23(m,2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 96.7%の収率で白色結晶として得た。融点 183-193℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.00(m,2H), 10.00(m,1H), 8.14(s,1H), 7.87-7.30(m,6H), 6.36(m,1H), 5.20(m,1H), 4.36(m,2H), 3.60-2.80(m,7H), 2.25-1.70(m,4H).

【0117】

実施例13: (R,S)-1-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.41 g, 5.00 mmol)と2-ブromo-4'-メトキシアセトフェノン (1.15 g, 5.02 mmol)を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して表記化合物 1.96 g(収率 91.2%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.01(d,2H), 7.18(m,2H), 6.91(d,2H), 6.76(d,1H), 3.87(s,3H), 3.81(d,2H), 3.71(s,2H), 2.98(m,2H), 2.15-1.95(m,3H), 1.71-1.50(m,4H).

【0118】

b) (R,S)-1-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例13(a)で得られたケトン体 1.96 gを用いて、実施例1(i)に記載の方法により還元を行い表記化合物のフリー体 0.51 g(収率25.9%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.30-7.15(m,4H), 6.85(d,2H), 6.77(d,1H), 4.66(dd,1H), 3.83(d,2H), 3.79(s,3H), 3.16(d,1H), 2.85(d,1H), 2.43(m,2H), 2.27(m,1H), 2.00(m,2H), 1.70(m,2H), 1.50(m,2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を95.6%の収率で白色結晶として得た。融点 180-190℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.00(m, 2H), 10.00(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.87-7.30(m, 4H), 7.31(d, 2H), 6.93(d, 2H), 5.09(m, 1H), 4.36(m, 2H), 3.70-2.80(m, 7H), 2.25-1.70(m, 4H).

【0119】

実施例14: (R,S)-1-(4-メチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例1(g)で得られた化合物 (1.69 g, 6.00 mmol)と2-ブromo-4'-メチルアセトフェノン (1.28 g, 6.01 mmol)を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して表記化合物 2.20 g(収率88.6%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.90(d, 2H), 7.26-7.13(m, 4H), 6.76(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.75(s, 3H), 2.98(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.71-1.50(m, 4H).

【0120】

b) (R,S)-1-(4-メチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例14(a)で得られたケトン体 1.04 gを用いて、実施例1(i)に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 0.84 g(収率80.5%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.27-7.12(m, 6H), 6.77(d, 1H), 4.67(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.17(d, 1H), 2.80(d, 1H), 2.46-2.20(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.00(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を94.2%の収率で白色結晶として得た。融点 187-197℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.00(m, 2H), 10.00(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.87-7.50(m, 2H), 7.40-7.15(m, 4H), 5.09(m, 1H), 4.35(m, 2H), 3.70-2.80(m, 7H), 2.29(s, 3H), 2.

25-1.70(m,4H).

【0121】

実施例15: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例1(d)に記載の方法により、2-アミノベンゾチアゾール (7.51 g, 50.0 mmol)から出発して表記化合物 11.5 g(収率93.4%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6)$: 7.75(d,1H), 7.61(d,1H), 7.47(m,1H), 7.36(m,1H).

b) tert-ブチル 4-(2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例15(a)で得られたアミド体 493 mgを用いて実施例1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 410 mg(収率46.2%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.78(d,1H), 7.57(m,1H), 7.44(m,2H), 4.39(m,2H), 4.12(m,2H), 2.67(t,2H), 2.18(m,1H), 1.60-1.26(m,4H), 1.46(s,9H).

【0122】

c) tert-ブチル 4-(2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例15(b)で得られた結晶 410 mgを用いて実施例1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 330 mg(収率:定量的)を泡状粉末として得た。Rf=0.

1 (酢酸エチル/ヘキサン 1:2)。

d) 4-(2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例15(c)で得られた粉末 330 mgを用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 210 mg(収率91.8%)を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.23(m,2H), 6.99(dt,1H), 6.86(d,1H), 3.82(d,2H), 3.10(m,2H), 2.58(m,2H), 2.12(m,1H), 1.75-1.23(m,5H).

【0123】

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例15(d)で得られた化合物 210 mg と2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノ

ン 150 mg を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール 97:3）により精製して表記化合物のフリー体 230 mg（収率70.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.06(m, 2H), 7.26-7.08(m, 4H), 6.99(dt, 1H), 6.86(d, 1H), 3.84(d, 2H), 3.71(s, 2H), 2.96(m, 2H), 2.16-2.00(m, 3H), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を91.3%の収率で白色結晶として得た。融点 185-195℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.00(m, 2H), 10.13(m, 1H), 8.28(s, 1H), 8.07-7.40(m, 7H), 5.32-5.02(m, 2H), 4.53-4.42(m, 2H), 3.70-3.00(m, 4H), 2.50-1.60(m, 5H).

【0124】

実施例16 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 6-メトキシ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例1(d)に記載の方法により、6-メトキシ-2-アミノベンゾチアゾール（7.21 g, 40.0 mmol）から出発して表記化合物 8.75 g（収率79%）を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-メトキシ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例16(a)で得られたアミド体 8.75 g を用いて実施例1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 5.70 g（収率38%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 4.40-4.30(m, 2H), 4.20-4.05(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.66(t, 2H), 2.22-2.10(m, 1H), 1.70-1.32(m, 4H), 1.46(s, 9H).

【0125】

c) tert-ブチル 4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例16(b)で得られた結晶 5.70 g を用いて実施例1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 4.52 g（収率：定量的）を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.85(d,1H), 6.76-6.71(m,2H), 4.20-4.05(m,2H), 3.85-3.68(m,2H), 3.78(s,3H), 2.65(t,2H), 2.20-2.08(m,1H), 1.72-1.60(m,2H), 1.45(s,9H), 1.40-1.21(m,2H).

d) 4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例16(c) で得られた粉末 4.52 g を用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 3.10 g(収率94%)を泡状粉末として得た。

【0126】

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例16(d) で得られた化合物 555 mg と2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 362 mg を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して表記化合物のフリー体 778 mg(収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.15-8.03(m,2H), 7.10(t,2H), 6.84(s,1H), 6.76-6.70(m,2H), 3.86-3.74(m,2H), 3.78(s,3H), 3.69(s,2H), 2.95(m,2H), 2.16-1.98(m,3H), 1.70(m,2H), 1.58-1.45(m,2H).

【0127】

上記フリー体 327 mg をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 278 mg(収率72%)得た。融点 207-212°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 10.67(m,2H), 10.07(m,1H), 8.27-8.04(m,2H), 7.78-7.68(m,2H), 7.47(t,2H), 7.14(m,1H), 5.29-4.80(m,2H), 4.46-4.35(m,2H), 3.81(s,3H), 3.51-3.34(m,2H), 3.34-2.85(m,2H), 2.49-1.57(m,5H).

【0128】

実施例17: (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例16(e) で得られたケトンのフリー体 465 mg を用いて、実施例1(i)に記載の方法により還元を行い表記化合物のフリー体 417 mg(収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35-7.28(m,2H), 7.00(t,2H), 6.85(s,1H), 6.78-6.75(m,2H), 4.67(dd,1H), 3.83-3.74(m,2H), 3.78(s,3H), 3.13(m,1H), 2.80(m,1H), 2.4

5-2.20(m,3H), 2.04-1.95(m,2H), 1.80-1.65(m,2H), 1.55-1.41(m,2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 400 mg(収率82%)を得た。融点268-272 °C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: 10.54(m,2H), 10.02(m,1H), 7.74-7.25(m,4H), 7.25-7.10(m,3H), 6.28(m,1H), 5.18(m,1H), 4.34(m,2H), 3.81(s,3H), 3.62-2.49(m,6H), 2.48-1.70(m,5H).

【0129】

実施例18: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 6-メチル-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例1(d)に記載の方法により、6-メチル-2-アミノベンゾチアゾール 4.93 gから出発して表記化合物 2.16 g(収率28%)を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-メチル-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例18(a)で得られたアミド体 1.98 gを用いて実施例1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 2.32 g(収率68%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.57(s,1H), 7.38-7.30(m,2H), 4.40-4.32(m,2H), 4.14-4.06(m,2H), 2.66(t,2H), 2.49(s,3H), 2.17(m,1H), 1.61-1.33(m,4H), 1.46(s,9H).

【0130】

c) tert-ブチル 4-(6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例18(b)で得られた結晶 2.32 gを用いて実施例1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.83 g(収率: 定量的)を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例18(c)で得られた粉末 1.83 gを用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.69 g(収率: 定量的)を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.06-6.95(m,2H), 6.74(d,1H), 3.78(m,2H), 2.55(t,2H), 2.32(s,3H), 2.09(m,1H), 1.34(m,2H), 1.26(m,2H).

【0131】

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例18(d)で得られた化合物 1.69 g と2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 897 mg を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン/メタノール 97:3）により精製して表記化合物のフリー体 1.92 g（収率95%）を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.10-8.05(m, 2H), 7.13-6.96(m, 3H), 6.73(d, 2H), 3.80(d, 2H), 3.68(s, 2H), 2.94(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.18-2.00(m, 3H), 1.74-1.50(m, 4H).

【0132】

上記フリー体 993 mg をエタノールに溶解し、4N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 654 mg（収率56%）を得た。融点 215-222°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 10.80(m, 2H), 10.09(m, 1H), 8.28-8.03(m, 2H), 7.80-7.64(m, 2H), 7.47(t, 2H), 7.37(m, 1H), 5.29-4.97(m, 2H), 4.58-4.40(m, 2H), 3.56-3.28(m, 2H), 3.28-2.96(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.37-1.60(m, 5H).

【0133】

実施例19: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 6-フルオロ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例1(d)に記載の方法により、6-フルオロ-2-アミノベンゾチアゾール 5.0 g から出発して表記化合物 3.65 g（収率46%）を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-フルオロ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例19(a)で得られたアミド体 980 mg を用いて実施例1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.06 g（収率62%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.50(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.29(m, 1H), 4.39-4.36(m, 2H), 4.15-4.06(m, 2H), 2.67(t, 2H), 2.16(m, 1H), 1.70-1.52(m, 2H), 1.42-1.30(m, 2H), 1.46(s, 9H).

【0134】

c) tert-ブチル 4-(6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピ

ペリジン-1-カルボキシレート

実施例19(b) で得られた結晶 1.06 g を用いて実施例1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 841 mg(収率: 定量的) を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例19(c) で得られた粉末 841 mg を用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 570 mg(収率94%)を泡状粉末として得た。

【0135】

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例19(d) で得られた化合物 570 mg と2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 371 mg を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して表記化合物のフリー体 803 mg(収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.12-8.04(m, 2H), 7.12-7.00(m, 2H), 7.00-6.70(m, 2H), 6.75(m, 1H), 3.85-3.76(m, 2H), 3.69(s, 2H), 2.95(m, 2H), 2.10(t, 2H), 2.00(m, 1H), 1.71-1.45(m, 4H).

【0136】

上記フリー体 400 mg をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 116 mg(収率25%)を得た。融点 217-221℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 10.86(m, 2H), 10.05(m, 1H), 8.25(m, 2H), 7.96-7.78(m, 2H), 7.47(m, 3H), 5.27-4.96(m, 2H), 4.48-4.36(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.31-2.95(m, 2H), 2.29-2.17(m, 2H), 2.09-1.65(m, 3H).

【0137】

実施例20: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例1(d)に記載の方法により、6-トリフルオロメトキシ-2-アミノベンゾチアゾール 4.89 g から出発して表記化合物 3.57 g(収率52%)を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例20(a) で得られたアミド体2.0 gを用いて実施例1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.64 g(収率51%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.67(m,1H), 7.48-7.40(m,2H), 4.39(m,2H), 4.16-4.05(m,2H), 2.67(t,2H), 2.17(m,1H), 1.61(m,2H), 1.45(s,9H), 1.45-1.23(s,9H).

【0138】

c) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例20(b) で得られた結晶 1.64 gを用いて実施例1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.34 g(収率: 定量的)を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例20(c) で得られた粉末 1.34 gを用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.03 g(収率: 定量的)を泡状粉末として得た。

【0139】

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例20(d) で得られた化合物 1.03 g と2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 537 mgを用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製をして表記化合物のフリー体 965 mg(収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.09-8.03(m,2H), 7.14-7.05(m,4H), 6.80(d,1H), 3.83(d,2H), 3.72(s,2H), 3.00-2.95(m,2H), 2.13(t,2H), 1.99(m,1H), 1.73-1.65(m,2H), 1.60-1.47(m,2H).

【0140】

上記フリー体 247 mgをエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 180 mg(収率63%)を得た。融点 202-206°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.07(m,2H), 10.04(m,1H), 8.26-7.85(m,4H), 7.60(m,1H)

, 7.47(t, 2H), 5.29-4.96(m, 2H), 4.51-4.35(m, 2H), 3.55-2.95(m, 4H), 2.30-2.15(m, 2H), 1.98-1.63(m, 3H).

【0141】

実施例21: 3-[[1-[2-(4-アミノスルホニルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 2-ブromo-4'-アミノスルホニルアセトフェノン

4-アミノスルホニルアセトフェノン (4.97 g, 25 mmol) を用いて実施例11(a)に記載の方法により表記化合物 3.9 g (収率57%) を淡い黄色の固体として得た。融点 146-149℃。

【0142】

b) 3-[[1-[2-(4-アミノスルホニルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例4(c)で得られた化合物 (1.69 g, 5.7 mmol) と実施例21(a)で得られた2-ブromo-4'-アミノスルホニルアセトフェノン (1.6 g, 7.0 mmol) を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、表記化合物のフリー体 2.2 g (収率77%) をピンク色の固体として得た。融点 178-180℃。Rf=0.25 (塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール 10:9:1)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{DMSO}-d_6)$: 8.1(d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.32(d, 1H), 7.17(dd, 1H), 6.87(m, 2H), 6.80(d, 1H), 3.78(d, 2H), 3.73(s, 2H), 3.05(s, 3H), 2.92(d, 2H), 2.1(dt, 2H), 2.0(m, 1H), 1.62(m, 2H), 1.42(m, 2H)。

上記フリー体をエタノール/ジエチルエーテルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率40%)。融点 224-227℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.8(m, 1H), 10.15(m, 1H), 8.36-7.62(m, 9H), 5.37(m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.59-3.06(m, 8H), 2.50-1.85(m, 4H)。

【0143】

実施例22: (R,S)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 2,4-ジフルオロフェニルオキシラン

2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン (2.26 g, 11.9 mmol) をイソプロピルアルコール 10 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.3 g, 8 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え60℃にて更に2時間攪拌した。冷却後反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン) で精製して表記化合物 890 mg (収率48%) を油状物として得た。Rf=0.85 (ヘキサン/酢酸エチル 9:1)

【0144】

b) (R,S)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例4(c)で得られた化合物 (1.48 g, 5.0 mmol) と実施例22(a) で得られた2,4-ジフルオロフェニルオキシラン (790 mg, 5.0 mmol) のエタノール溶液 (30ml) を8時間加熱還流した。冷却後溶媒を留去し、得られた固体をエタノールで洗浄して表記化合物のフリー体 1.57 g (収率69%) を白色固体として得た。融点 161-163℃。Rf=0.3 (塩化メチレン/メタノール 19:1)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.53(q,1H), 7.32(d,1H), 7.16(dd,1H), 6.87(dt,1H), 6.75(m,2H), 4.95(dd,1H), 3.79(d,2H), 3.12(d,1H), 3.08(s,3H), 2.79(d,1H), 2.58(dd,1H), 2.30(m,2H), 2.0(m,2H), 1.67(m,2H), 1.43(dq,2H)。

上記フリー体をエタノール/ジエチルエーテルに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た。融点 233-244℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.7(m,1H), 10.1(m,1H), 8.20-6.80(m,6H), 6.30(m,1H), 5.35(m,1H), 4.47(m,2H), 3.64-2.7(m,8H), 2.30-1.60(m,6H)。

【0145】

実施例23: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-トリフルオロメチル-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例1(d)に記載の方法により、2-アミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール (6.54 g, 30 mmol) から出発して表記化合物 7.4 g (収率78%) を白色結晶として得た。融点 200-202℃。

【0146】

b) *tert*-ブチル 4-(6-トリフルオロメチル-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例23(a) で得られたアミド体 (6.28 g, 20 mmol) を用いて実施例1(e)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/ヘキサン/酢酸エチル 5:4:1) により精製をして表記化合物を白色結晶として得た (収率42%)。融点 136-137℃。

c) *tert*-ブチル 4-(6-トリフルオロメチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例23(b) で得られた化合物 (4.2 g, 8 mmol) を用いて実施例1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を泡状粉末として得た。R_f=0.2 (ヘキサン/酢酸エチル 7:3)。

【0147】

d) 4-(6-トリフルオロメチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例23(c) で得られた粉末を用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率87%)。融点 110-112℃。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.47(m, 2H), 7.0(m, 1H), 6.90(d, 1H), 3.84(d, 2H), 3.1(d, 2H), 2.59(dt, 2H), 2.08(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.25(dq, 2H).

【0148】

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例23(d) で得られた化合物 (2.1 g, 6.7 mmol) と2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン (1.45 g, 6.7 mmol) を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール 5:4.7:0.3) により精製をして表記化合物のフリー体 2.2 g (収率72%) を淡い黄色の泡状粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.08(m, 2H), 7.48(s+d, 2H), 7.12(m, 2H), 6.90(d, 1H), 3.86(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.98(d, 2H), 2.1(dt, 2H), 2.0(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.53(d

q, 2H).

【0149】

上記フリー体をエタノール／ジエチルエーテルに溶解し、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た（収率77%）。融点 213-221℃。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.4(m, 2H), 10.1(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.30-7.87(m, 4H), 7.42(m, 2H), 5.33(m, 1H), 5.03(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.59-3.05(m, 5H), 2.48-1.74(m, 4H).

【0150】

実施例24: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) アミノベンゾチアゾール

水素化アルミニウムリチウム (2.65 g, 60 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (150 ml) に、実施例1(d)で得られた6-クロロ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール (14.02 g, 50 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml) を室温で滴下し、その後12時間攪拌した。氷冷後、反応液に水 (2.7 ml)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 ml)、水 (7 ml) を順次加え、その後有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル 9:1）により精製をして表記化合物 5.1 g（収率38%）を白色固体として得た。融点 147-148℃。

【0151】

b) tert-ブチル 4-[6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例24(a)で得られた化合物を用いて実施例1(e)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン／酢酸エチル／塩化メチレン 5:1:4）により精製をして表記化合物をオレンジ色の固体として得た（収率：21%）。融点 104℃。

【0152】

c) 4-[6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン-3-イ

ルメチル] ピペリジン

実施例24(b) で得られた化合物を用いて実施例1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を淡いオレンジ色の粉末として得た (収率78%)。 融点 80-82℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.34(d,1H), 7.20(dd,1H), 6.83(d,1H), 3.85(d,2H), 3.68(q,2H), 3.06(d,2H), 2.57(dt,2H), 2.01(m,2H), 1.62(m,2H), 1.28(dq,2H).

【0153】

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例24(c) で得られた化合物 (370 mg, 1.7 mmol) と2-ブromo-4'-フルオロアセトフェノン (350 mg, 1.6 mmol) を用いて実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/酢酸エチル 8:2) により精製をして表記化合物のフリー体 300 mg(収率37%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.07(m,2H), 7.34(d,1H), 7.22(dd,1H), 7.11(m,2H), 6.83(d,1H), 3.87(d,2H), 3.72(s,2H), 3.64(q,2H), 2.95(d,2H), 2.13(dt,2H), 1.92(m,1H), 1.66(m,2H), 1.53(dq,2H).

【0154】

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩をオレンジ色の固体として得た (収率87%)。融点 125-142℃。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 10.1(m,1H), 9.0-8.6(m,1H), 8.30-7.82(m,3H), 7.48-7.34(m,4H), 5.18-5.02(m,2H), 4.19-3.02(m,7H), 2.15-1.76(m,6H).

【0155】

実施例25: 3-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシイミノエチル]-4-ピペリジンニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン・オキシム

2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン (3.51 g, 18.4 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.40 g, 20.1 mmol)、酢酸ナトリウム (1.70 g, 20.7 mmol)

をエタノール (30ml) に溶解し、氷冷下で1時間、続いて室温で24時間攪拌した。その後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し表記化合物 3.76 g (収率99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.73(s, 1H), 7.55-7.47(m, 1H), 6.97-6.85(m, 1H), 4.62(s, 2H)。

【0156】

b) 3-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシイミノエチル]-4-ピペリジンニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

ヨウ化ナトリウムの存在下、実施例4(c)で得られた化合物 (1.61 g, 5.44 mmol) と実施例25(a) で得られた2-クロロ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノン・オキシム (1.50 g, 7.30 mmol) を用いて、実施例1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 50:1) により精製をして表記化合物のフリー体 2.05 g (収率81%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 9.23(s, 1H), 7.33-7.25(m, 2H), 7.14(dd, 1H), 6.94-6.74(m, 3H), 3.73(d, 2H), 3.32(s, 2H), 3.04(s, 3H), 2.86(d, 2H), 2.00-1.89(m, 3H), 1.62-1.56(m, 2H), 1.35-1.22(m, 2H)。

【0157】

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率88.5%)。融点 230°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 12.1(1H), 11.8(1H), 10.3(1H), 8.25(s, 1H), 7.76-7.18(m, 5H), 4.49(m, 4H), 3.55-3.45(m, 2H), 3.10(s, 3H), 2.93-2.89(m, 2H), 2.12-1.68(m, 5H)。

【0158】

実施例26: 3-[[1-[(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)メチル]-4-ピペリジンニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例25(b) で得られた化合物のフリー体 (1.12 g, 2.41 mmol) のメタノール

(60 ml)溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.54 ml, 2.66 mmol) を加え60℃で22時間攪拌した。その後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し表記化合物のフリー体 845 mg (収率79.0%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.92-7.87(m, 1H), 7.32-7.03(m, 4H), 6.75(d, 1H), 3.86(s, 2H), 3.78(d, 2H), 3.06(s, 3H), 2.89(d, 2H), 2.11-2.02(m, 2H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.66-1.61(m, 2H), 1.48-1.38(m, 2H).

【0159】

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率92.0%)。融点 178-183℃ (分解)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.7-11.4(m, 2H), 8.32-8.25(m, 2H), 7.86-7.63(m, 3H), 7.44-7.38(m, 1H), 3.58(d, 2H), 3.10(s, 3H), 2.13-1.77(m, 5H).

【0160】

実施例27: (R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 2-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)エタノール

2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (25 g, 145 mmol) をメタノール (250 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (3.78 g, 100 mmol) を添加した。反応混合物を室温5時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン) で精製して表記化合物 18.5 g (収率73%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35(m, 2H), 7.06(m, 2H), 4.88(m, 2H), 3.64(m, 2H), 2.70(s, 1H).

【0161】

b) (R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル)エタノール、及び(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル)エタノール・アセテート

表題の化合物を Tetrahedron Asymmetry, 2, pp.113 (1991)に記載の方法に従

って合成した。すなわち、実施例27(a) で得られた化合物 (1.0 g, 5.73 mmol) をジエチルエーテル (15ml) に溶解した後、酢酸イソプロペニル (2.2 ml, 20 mmol)、リパーゼ PS (Amano, immobilized Lipase PS on diatomite, 2.0 g) を加え室温で24時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濾液を濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) で精製し、(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール 393 mg (収率39%)、(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート 511 mg (収率41%) をそれぞれ無色油状物質として得た。

【0162】

(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35(m, 2H), 7.06(m, 2H), 4.88(m, 2H), 3.64(m, 2H), 2.70(s, 1H).

>99% e.e. (HPLC: ダイセルCHIRALCEL OJ, UV 254 nm, ヘキサン/ エタノール=95/5)

(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35(m, 2H), 7.06(m, 2H), 5.93(m, 1H), 3.75(m, 2H), 2.13(s, 3H).

97% e.e. (HPLC: ダイセルCHIRALCEL OJ, UV 254 nm, ヘキサン/ エタノール=95/5)

【0163】

c) (R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2塩酸塩

実施例27(b) で得られた(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール (340 mg, 1.95 mmol) をエタノール (10ml) に溶解し、実施例4(c) で得られた4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン (577 mg, 1.95 mmol) と、炭酸カリウム (270 mg, 1.95 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノール-水 (1:1, 20 ml) 中、60℃で1時間懸洗を行った後濾取しエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体 534 mg (収率63%) を白色固体として得た。融点 2

11-212°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.31(m,3H), 7.18(dd,1H), 7.01(m,2H), 6.77(d,1H), 4.67(d,1H), 3.80(d,2H), 3.12(d,1H), 3.08(s,3H), 2.81(d,1H), 2.44(m,2H), 2.27(m,1H), 1.98(m,2H), 1.67(m,2H), 1.43(m,2H).

【0164】

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物 508 mg を白色固体として得た (収率96%)。融点 220-223°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.7(m,1H), 10.1(m,1H), 8.25(s,1H), 7.90-7.43(m,4H), 7.17(m,2H), 6.25(m,1H), 5.15(m,1H), 4.54(m,2H), 3.62-2.90(m,10H), 2.18-1.78(m,4H).

99% e.e. (HPLC: 信和化工 ULTRON ES-PhCD, UV 254 nm, 20mM KH_2PO_4 (pH3.0)/ $\text{C}_3\text{H}_7\text{CN}$ =60/40)

【0165】

実施例28: (S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

(a) (S)-4-フルオロスチレンオキサイド

実施例27(b) で得られた (S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル)エタノール・アセテート (565 mg, 2.61mmol) をメタノール (10 ml)、水 (5 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (500 mg) を添加した。反応混合物を60°Cで1時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し表記化合物の 300 mg (収率83%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.25(m,2H), 7.04(m,2H), 3.85(t,1H), 3.14(m,1H), 2.70(s,1H).

【0166】

(b) (S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例28(a) で得られた化合物 (300 mg, 2.17 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、実施例4(c) で得られた4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン

-3- イルメチル) ピペリジン (642 mg, 2.17 mmol)を加え、60℃で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノール-水 (1:1, 10 ml) 中、60℃で1時間懸洗を行った後濾取しエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体 438 mg (収率47%)を白色固体として得た。融点 211-212℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.31(m, 3H), 7.18(dd, 1H), 7.01(m, 2H), 6.77(d, 1H), 4.67(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.12(d, 1H), 3.08(s, 3H), 2.81(d, 1H), 2.44(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.43(m, 2H).

【0167】

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物 423 mg を白色固体として得た (収率95%)。融点 227-230℃

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.7(m, 1H), 10.1(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90-7.43(m, 4H), 7.17(m, 2H), 6.25(m, 1H), 5.15(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.62-2.90(m, 10H), 2.18-1.78(m, 4H).

99% e.e. (HPLC: 信和化工 ULTRON ES-PhCD, UV 254 nm, 20mM KH_2PO_4 (pH3.0)/ H_3CN =60/40)

【0168】

試験例: シグマ結合部位結合阻害実験

シグマ2選択的な受容体結合阻害実験は、放射性リガンドとして [^3H] - ジーオ-トリルグアニジン (DTG, 最終濃度1nM, 37Ci/mmol, New England Nuclear, Dupont de Nemours) を用いて行った。雄性ラット (Sprague-Dawley系) の肝臓から粗P2膜画分を文献記載の方法で調製した (X. He, et al., J. Med. Chem., 36, pp.566-571, 1993)。500 nMのペンタゾシン並びに種々の濃度の対照化合物 (ハロペドール (10^{-10} ないし 10^{-6} M) 若しくは被検リガンド (10^{-10} ないし 10^{-5} M) 及び放射性リガンドの存在下で、P2画分 (0.4 ml) を25℃の50mM Tris-HCl (pH7.4, 最終容量0.5 ml) 中で2時間インキュベートした。使用前に0.5%のポリエチレンイミンに1時間浸漬したワットマン製GF/B濾紙を用い、ブランデル・セルハーバスターで反応液を急速濾過して反応を停止させた。濾紙を氷冷したインキュベーション緩衝液で4回洗浄した。非特異的な結果はハロペリドール 1 μM

を用いて評価し、シンチレーション分析及び曲線分析を前記のように行った。なお、 $[^3\text{H}]$ -DTGの K_d 値は6.9nMであった。

【0169】

【表3】

被検化合物	シグマ 2 K_i (nM \pm SEM)
-------	----------------------------

ハロペリドール	29 \pm 1
実施例 1	8.7
実施例 2	7.0
実施例 3	35
実施例 4	4.0
実施例 5	7.2
実施例 6	25
実施例 9	9.3
実施例11	36
実施例15	28
実施例18	23
実施例19	21
実施例21	17
実施例22	9.4
実施例23	7.3
実施例27	17
実施例28	19

【0170】

処方例

本発明の医薬組成物は、当業界で慣用の方法及び製剤用添加物を用いて製造することができる。本発明の薬剤の典型的な処方例を下記に示すが、本発明の医薬

組成物はこれらに限定されることはない。

1) 錠剤

実施例2の化合物	5 ~ 50 mg
リン酸カルシウム	20 mg
ラクトース	30 mg
タルク	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
バレイショデンプン	ad 200 mg

【0171】

2) 懸濁剤

実施例2の化合物 1 ~ 5 mg、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム 50 mg、安息香酸ナトリウム 1 mg、及びソルビトール 500 mg に水を加え、全量で 1 ml の経口投与用の水性懸濁剤を製造する。

3) 注射剤

10 容量% のプロピレングリコール及び注射用蒸留水の混合物に有効成分量として 1.5 重量% の実施例2の化合物を攪拌・混合し、得られた溶液をメンブレンフィルターで濾過滅菌して注射用組成物を製造する。

【0172】

4) 軟膏

実施例2の化合物	5 ~ 1,000 mg
ステアリルアルコール	3 g
ラノリン	5 g
白色ワセリン	15 g
水	ad 100 g

【0173】

【発明の効果】

本発明の化合物はシグマ結合部位に対して高い親和性を有している。従って本発明の化合物はシグマリガンドとして、シグマリガンドが関与する各種の疾患や症状の治療及び／又は予防に有用である。

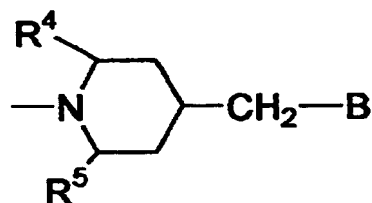
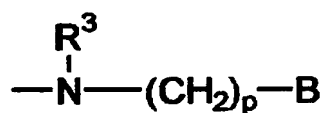
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 シグマレセプター／結合部位に対してリガンドとして作用し医薬の有効成分として有用な化合物を提供する。

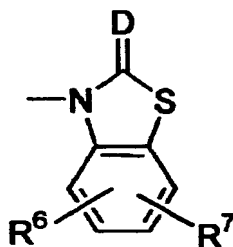
【解決手段】 下記式： $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$ [R^1 及び R^2 は水素原子、アルキル基など； Z は下記のいずれかの基：

【化1】



【式中、 R^3 はアルキル基など； p は3～8の整数； R^4 及び R^5 は水素原子又はアルキル基など； B は下記の式：

【化2】



(R^6 及び R^7 は水素原子、ハロゲン原子など； D は硫黄原子、酸素原子など) で表される基] を示す] で表わされる (R,S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノールなどの化合物若しくはその塩。

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】

000005968

【住所又は居所】

東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

【氏名又は名称】

三菱化学株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100096219

【住所又は居所】

東京都中央区八重洲1丁目8番12号 藤和八重洲
一丁目ビル7階

【氏名又は名称】

今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】

100092635

【住所又は居所】

東京都中央区八重洲1丁目8-12 藤和八重洲一
丁目ビル7F

【氏名又は名称】

塩澤 寿夫

【書類名】 手続補正書

【提出日】 平成 9年11月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【事件の表示】

【出願番号】 平成 9年特許願第302607号

【補正をする者】

【事件との関係】 特許出願人

【識別番号】 000005968

【氏名又は名称】 三菱化学株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【手続補正 1】

【補正対象書類名】 特許願

【補正対象項目名】 発明者

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学
株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 ロシェ ジャン-フィリップ

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学
株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 山邊 晴子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学
株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 茶木 晴幸

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学
株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 斎藤 健一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学
株式会社横浜総合研究所内

【氏名】 阿部 倫一

【提出物件の目録】

【物件名】 理由書 1

29722700562



理 由 書

平成9年特許願第302607号（出願日：平成9年11月5日出願）の願書において、発明者（計5名）の【住所又は居所】として「神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地」と記載して特許出願いたしました。全発明者の【住所又は居所】を誤記したことが判明いたしました。

正しくは、「神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社横浜総合研究所内」と記載すべきでありましたが、下線部を脱落させた不正確な【住所又は居所】を記載いたしました。

つきましては、手続補正書に記載のとおり、全発明者の【住所又は居所】を正しい【住所又は居所】に訂正いたしたくお願い申し上げます。

以 上

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 手続補正書

<認定情報・付加情報>

【補正をする者】

【識別番号】 000005968

【住所又は居所】 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号

【氏名又は名称】 三菱化学株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100096219

【住所又は居所】 東京都中央区八重洲1丁目8番12号 藤和八重洲
一丁目ビル7階

【氏名又は名称】 今村 正純

【提出された物件の記事】

【提出物件名】 理由書 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005968]

1. 変更年月日 1994年10月20日
[変更理由] 名称変更
住 所 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号
氏 名 三菱化学株式会社